



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Estudio de la Estabilidad y Evaluación de la
Toxicidad de las Mezclas Estandarizadas de
Terapia Triple Intratecal con Metotrexato
Citarabina e Hidrocortisona

D^a. Raquel Olmos Jiménez

2015



Doña María del Santísimo Sacramento Díaz Carrasco, Facultativa Especialista de Área del Servicio de Farmacia, del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD Y EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LAS MEZCLAS ESTANDARIZADAS DE TERAPIA TRIPLE INTRATECAL CON METOTREXATO, CITARABINA E HIDROCORTISONA”, realizada por Doña Raquel Olmos Jiménez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Farmacología y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de Mayo de 2015



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Don Carlos Mario Cárcelos Rodríguez, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD Y EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LAS MEZCLAS ESTANDARIZADAS DE TERAPIA TRIPLE INTRATECAL CON METOTREXATO, CITARABINA E HIDROCORTISONA”, realizada por Doña Raquel Olmos Jiménez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Farmacología y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de Mayo de 2015

**Facultad de Veterinaria
Departamento de Farmacología**

Campus Universitario de Espinardo. 30100 Murcia
T. 968 367223 – F. 968 364150 – www.um.es/dp-farmacología

A mis padres y hermanas

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido de alguna forma a la realización de este proyecto.

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis:

Mari Sacra por su apoyo e implicación en este proyecto, siempre aportando soluciones ante las adversidades y sirviéndome de guía en todo momento, sin su fuerza y determinación no hubiese sido posible su realización. Ha sido un verdadero privilegio para mí llevar a cabo este proyecto conjuntamente, he crecido muchísimo profesional y personalmente con todo lo que me ha enseñado desde el inicio de mi residencia y me sigue enseñando a día de hoy.

Carlos por compartir conmigo sus conocimientos y brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, mostrándome todo su apoyo.

También agradecer su paciencia y colaboración a Alberto Espuny, que siempre ha estado dispuesto a aconsejarme y guiarme cuando lo he necesitado.

A los Servicios de Onco-hematología pediátrica y Hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, porque sin su colaboración no habría sido posible llevar a cabo esta investigación. Al igual que al Servicio de Análisis Clínicos que han prestado sus recursos y conocimientos para la realización de este estudio.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que ha sido mi casa durante cuatro años y que ha visto nacer y crecer este proyecto, en especial a los residentes que siempre se han interesado por su evolución y han estado dispuestos a echarme una mano cuando lo he necesitado.

A mi actual empresa, I.M.F., que ha entendido la importancia de este proyecto, apoyándome desde que empecé a formar parte del equipo de profesionales que la conforman.

A mis amigas, las murcianas, que sin saber muy bien que era esto del doctorado, han confiado siempre en mis actitudes y aptitudes, sin dudar ni un instante de que sería capaz de finalizar este trabajo y a las hospitalarias, que además de su confianza, me han aportado sus conocimientos cuando los he necesitado.

A Iria, punto de apoyo clave en toda mi vida y particularmente en esta tesis, hemos compartido las dificultades y alegrías de nuestros respectivos proyectos, consiguiendo tener la suficiente fortaleza mental para llevarlos a buen fin. Cuando yo he perdido la esperanza, ella siempre ha tenido una palabra de ánimo para hacerme ver que era posible.

A Manuel, que ha sido una sorpresa en mi vida, y que me ha ofrecido su ayuda sin límites, aportando siempre una visión positiva y aguantando pacientemente los momentos en que lo he desatendido para centrarme en este trabajo.

Y por último, a mi familia:

A mi madre, que es un ejemplo de mujer fuerte y decidida, que me ha prestado toda su ayuda para que pudiese realizar este proyecto, a pesar de que para poder llevarlo a cabo yo no le he prestado la mía cuando la ha necesitado. Nunca he dudado de su confianza en mí y en este proyecto.

A mis hermanas, María José y Carmen, que siempre han sido apoyos claves en mi vida y sin las que no me imagino ser la persona que soy hoy por hoy.

A mi sobrino Manuel, que es el niño de mis ojos y siempre ha conseguido sacarme una sonrisa, y a mi cuñado David, que con sus pequeñas críticas constructivas me hace mejorar día a día.

Y por supuesto a mi padre, al que le hubiese encantado ver el final de este proyecto y que ha sido parte fundamental, a pesar de su ausencia, de mi determinación para finalizarlo, porque durante toda mi vida cuando me miraba me hacía sentir capaz de conseguir cualquier cosa, y cada vez que le recuerdo lo sigo sintiendo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	17
INDICE DE FIGURAS	21
ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	23
I. INTRODUCCIÓN.....	25
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	31
1. ENFERMEDAD NEOPLÁSICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN HEMOPATÍAS MALIGNAS	33
1.1. Patogénesis	33
1.2. Presentación Clínica	34
1.3. Diagnóstico	34
1.4. Incidencia y factores de riesgo	35
1.4.1. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA	35
1.4.2. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	37
1.4.3. LINFOMA NO HODGKIN	37
1.5. Profilaxis y tratamiento.....	39
1.5.1. QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA INTENSIVA	40
1.5.2. IRRADIACIÓN DEL SNC	43
2. QUIMIOTERAPIA INTRATECAL	45
2.1. Reseña anatómica.....	45
2.1.1. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA	45
2.1.2. LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	46
2.2. Vías de administración de quimioterapia en el SNC	49
2.2.1. PUNCIÓN LUMBAR	49
2.2.2. RESERVORIO OMMAYA.....	55
2.2.3. PUNCIÓN LUMBAR <i>VERSUS</i> RESERVORIO OMMAYA EN LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL	58
2.3. Características generales de las preparaciones para administración por vía intratecal.....	59
2.4. Fármacos utilizados en quimioterapia intratecal.....	62
2.4.1. METOTREXATO	62
2.4.2. CITARABINA	69
2.4.3. CITARABINA LIPOSOMAL	72

2.4.4.	GLUCOCORTICOIDES.....	74
2.4.5.	OTROS.....	76
3.	QUIMIOTERAPIA INTRATECAL COMBINADA: TERAPIA TRIPLE INTRATECAL.....	79
3.1.	Eficacia de la Terapia Triple Intratecal.....	80
3.1.1.	TERAPIA TRIPLE INTRATECAL <i>VERSUS</i> METOTREXATO INTRATECAL....	80
3.1.2.	TERAPIA TRIPLE INTRATECAL <i>VERSUS</i> CITARABINA INTRATECAL.....	81
3.2.	Toxicidad de la Terapia Triple Intratecal.....	82
3.3.	Características de la Terapia Triple Intratecal.....	83
3.3.1.	DOSIS.....	84
3.3.2.	TIPO Y VOLUMEN DE DISOLVENTE.....	84
3.3.3.	ESTABILIDAD DE LA MEZCLA TRIPLE INTRATECAL.....	87
3.4.	Terapia Triple Intratecal en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.....	88
III.	JUSTIFICACIÓN.....	91
IV.	OBJETIVOS.....	95
1.	OBJETIVOS PRIMARIOS.....	97
2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	97
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
1.	EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLE INTRATECALES.....	101
1.1.	Material.....	101
1.1.1.	MATERIAL FUNGIBLE.....	101
1.1.2.	PRODUCTOS Y REACTIVOS.....	102
1.1.3.	APARATAJE.....	102
1.1.4.	SOFTWARE INFORMÁTICO.....	103
1.2.	Preparación de las mezclas triple intratecales estandarizadas.....	104
1.3.	Conservación y muestreo de las mezclas triple intratecales.....	104
1.3.1.	ALICUOTA A.....	104
1.3.2.	ALICUOTA B.....	105
1.4.	Determinación de la concentración de metotrexato, citarabina e hidrocortisona	105
1.4.1.	TÉCNICA ANALÍTICA.....	105
1.4.2.	VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA.....	106

1.5. Determinación del pH y osmolaridad de las mezclas triple intratecales estandarizadas.....	110
1.5.1. DETERMINACIÓN DEL pH.....	110
1.5.2. DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD	111
1.6. Definición de la estabilidad de las mezclas triple intratecales.....	112
1.6.1. ESTABILIDAD QUÍMICA.....	112
1.6.2. ESTABILIDAD FISICO-QUÍMICA	112
1.7. Análisis estadístico	113
2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLES.....	114
2.1. Diseño del estudio.....	114
2.2. Ámbito de estudio	114
2.3. Periodo de estudio	114
2.4. Criterios de Selección de Pacientes.....	115
2.5. Variables de Evaluación	115
2.5.1. VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE	115
2.5.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO INTRATECAL	116
2.5.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN	117
2.5.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA TOXICIDAD	120
2.6. Metodología de Trabajo.....	121
2.6.1. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES	121
2.6.2. SEGUIMIENTO DE PACIENTES.....	122
2.8. Administración de la quimioterapia triple intratecal	125
2.8.1. INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO	125
2.8.2. SELECCIÓN DE LA TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN	126
2.8.3. PROCEDIMIENTO MEDIANTE PUNCIÓN LUMBAR.....	126
2.8.4. PROCEDIMIENTO MEDIANTE RESERVORIO OMMAYA	129
2.10. Análisis de los datos.....	132
VI. RESULTADOS.....	133
1. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLE INTRATECALES.....	135
1.1. Estabilidad química: Determinación de la concentración de metotrexato, citarabina e hidrocortisona	135
1.1.1. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN	135

1.2. Estabilidad físico-química	140
1.2.1. DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD FÍSICA.....	140
1.2.2. DETERMINACIÓN DEL pH.....	140
1.2.3. DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD	144
2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLES.....	148
2.1. Población pediátrica	149
2.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	149
2.1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA TRIPLE INTRATECAL	151
2.1.3. TOXICIDAD REGISTRADA DURANTE EL TRATAMIENTO CON LA TRIPLE TERAPIA INTRATECAL.....	157
2.1.4. RELACIÓN DE LA PRESENCIA DE TOXICIDAD CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	173
2.2. Población adulta	181
2.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	181
2.2.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA TRIPLE INTRATECAL	181
2.2.3. TOXICIDAD REGISTRADA DURANTE EL TRATAMIENTO CON LA TRIPLE TERAPIA INTRATECAL.....	186
2.2.4. RELACIÓN DE LA PRESENCIA DE TOXICIDAD CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	197
VII. DISCUSIÓN	205
1. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLE INTRATECALES.....	207
1.1. Estabilidad química: Determinación de la concentración de metotrexato, citarabina e hidrocortisona	207
1.2. Estabilidad físico-química	216
1.2.1. DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD FÍSICA.....	216
1.2.2. DETERMINACIÓN DEL pH.....	216
1.2.3. DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD	219
2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLES.....	221
2.1. Análisis descriptivo de la muestra	221
2.1.1. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	221
2.1.2. SEXO.....	223

2.1.3.	EDAD.....	224
2.1.4.	ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA	224
2.1.5.	IRRADIACIÓN DEL SNC	225
2.1.6.	INDICACIÓN QUIMIOTERAPIA TIT	226
2.1.7.	PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL TUMOR HEMATOLÓGICO.....	226
2.2.	Discusión por objetivos.....	228
2.2.1.	DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA TIT Y VALORAR EL NIVEL DE CONCORDANCIA CON EL PROTOCOLO ESTABLECIDO	228
2.2.2.	EVALUAR LA TOXICIDAD ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO TRIPLE INTRATECAL, CON MTX, ARA-C E HIDROCORTISONA, EN CONDICIONES PROTOCOLIZADAS.....	232
2.2.3.	ESTUDIAR LA RELACIÓN DE LA TOXICIDAD CON DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	244
2.2.4.	ESTUDIAR LA RELACIÓN DE LA TOXICIDAD CON DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA TIT Y DE SU ADMINISTRACIÓN	247
2.3.	Puntos fuertes y limitaciones del estudio	251
VIII.	CONCLUSIONES	253
IX.	BIBLIOGRAFÍA	257
X.	ANEXOS	275
	Anexo 1: Fármacos potencialmente neurotóxicos administrados concomitantemente. ..	277
	Anexo 2: Riesgo emetógeno de los fármaco administrados concomitantemente.	278
	Anexo 3: Formulario de recogida de datos del médico responsable de la administración IT.....	279
	Anexo 4: Formulario de seguimiento del paciente tras la administración IT.....	280
	Anexo 5: Algoritmo de Naranjo.	281
	Anexo 6: Fármacos administrados concomitantemente a la TIT que puede causar cefalea.	282
	Anexo 7: Descripción y clasificación CTCAE v. 4.0 de los eventos adversos registrados en el estudio.	283
	Anexo 8: Descripción de las toxicidades registradas durante el estudio por paciente y administración en la población pediátrica.	285
	Anexo 9: Descripción de las toxicidades registradas durante el estudio por paciente y administración en la población adulta.	288
	Anexo 10: Protocolos/esquemas de tratamiento utilizados durante el estudio en la población pediátrica clasificados según indicación.....	290

Anexo 11: Protocolos/esquemas de tratamiento utilizados durante el estudio en la población adulta clasificados según indicación.....	299
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la afectación del SNC.	36
Tabla 2. Tasa de recaída en el SNC en los diferentes tipos de LNH sin profilaxis.	38
Tabla 3. Frecuencia de recaída en SNC y uso de profilaxis en leucemias y linfomas.	40
Tabla 4. Dosis estándar de radioterapia sobre el SNC en leucemias y linfomas.	44
Tabla 5. Propiedades Físico-Químicas del LCR.	48
Tabla 6. Comparación entre la solución de Elliott B y el LCR.	61
Tabla 7. Dosis de MTX IT utilizadas en diferentes estudios.	65
Tabla 8. Dosis de ARA-C IT utilizadas en diferentes estudios.	71
Tabla 9. Dosis de metotrexato, citarabina e hidrocortisona en función de la edad, en diversos estudios.	85
Tabla 10. Preparación Mezcla Triple Intratecal Protocolo LAL SEHOP/PETHEMA 2013.	86
Tabla 11. Resumen de los estudios de estabilidad de metotrexato, citarabina e hidrocortisona para administración IT.	88
Tabla 12. Dosis y volumen de TIT estándar en función de la edad según el protocolo del HCUVA.	90
Tabla 13. Composición de la Fase Móvil a lo largo del tiempo de análisis cromatográfico.	106
Tabla 14. Parámetros de validación.	107
Tabla 15. Resultados de precisión y exactitud inter-día e intra-día de citarabina, metotrexato e hidrocortisona.	108
Tabla 16. Recuperación media de fármacos antineoplásicos a tres concentraciones.	109
Tabla 17. Dosis prescritas y volumen de preparación de las mezclas triples intratecales estandarizadas.	124
Tabla 18. Estabilidad de las mezclas estandarizadas de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico a 25°C.	136
Tabla 19. Estabilidad de las mezclas estandarizadas de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico a 2 – 8 °C.	137
Tabla 20. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para el estudio de la distribución normal de las concentraciones.	138

Tabla 21. Resultados de la prueba de Wilconson para el estudio de la diferencia de las concentraciones de cada fármaco al mismo tiempo a diferentes temperaturas.....	139
Tabla 22. pH y osmolaridad de las mezclas estandarizadas de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico a 4°C y 25 °C.....	145
Tabla 23. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la distribución de normal de los valores de pH y osmolaridad.....	146
Tabla 24. Comparación del valor medio de pH y osmolaridad de la misma mezcla a diferente temperatura.....	147
Tabla 25. Características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos a estudio.....	150
Tabla 26. Porcentaje de administraciones según el protocolo/esquema de tratamiento	152
Tabla 27. Fármacos potencialmente neurotóxicos administrados concomitantemente a la TIT.....	154
Tabla 28. Volumen LCR extraído y diferencia entre volumen extraído y administrado en el procedimiento en función de la edad.....	156
Tabla 29. Número de eventos adversos por paciente.....	158
Tabla 30. Número de eventos adversos por administración.....	159
Tabla 31. Frecuencia de aparición de EAs clasificada según el protocolo de tratamiento.....	160
Tabla 32. Frecuencia de efectos adversos según el régimen quimioterápico concomitante...	162
Tabla 33. Clasificación de la gravedad y administración de tratamiento de los vómitos.....	166
Tabla 34. Vómitos registrados según el riesgo emetógeno de la quimioterapia o radioterapia concomitante.....	167
Tabla 35. Aparición de vómitos en función del nivel de riesgo emetógeno de la quimioterapia o radioterapia concomitante.....	167
Tabla 36. Clasificación de la gravedad de las cefaleas y frecuencia de administración de tratamiento sintomático.....	168
Tabla 37. QT concomitante asociada a cefalea.....	169
Tabla 38. QT concomitante asociada a complicaciones neurológicas.....	171
Tabla 39. Síndromes post-punción registrados.....	172
Tabla 40. Grado de causalidad eventos adversos registrados.....	173

Tabla 41. Características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin toxicidad. <i>Los valores se presentan como n (porcentaje) y media ± desviación estándar.</i>	174
Tabla 42. Características demográficas y clínicas de los pacientes en las administraciones con y sin toxicidad. <i>Los valores se presentan como n (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico).</i>	176
Tabla 43. Características relacionadas con el tratamiento comparadas entre las administraciones con y sin toxicidad. <i>Los valores se presentan en n (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico)</i>	177
Tabla 44. Características relacionadas con el procedimiento comparadas en las administraciones con y sin toxicidad. <i>Los valores se presentan en n (porcentaje) y mediana (RIQ).</i>	178
Tabla 45. Modelo de regresión logística para la presencia de toxicidad en las administraciones de quimioterapia TIT en pacientes pediátricos.	180
Tabla 46. Características clínicas y demográficas de los pacientes adultos a estudio.	182
Tabla 47. Porcentaje de administraciones según el protocolo/esquema de tratamiento.	184
Tabla 48. Fármacos potencialmente neurotóxicos administrados concomitantemente a la TIT.	185
Tabla 49. Eventos adversos registrados por paciente.	187
Tabla 50. Número de eventos adversos por administración.	187
Tabla 51. Porcentaje de administraciones con efectos adversos según el protocolo/esquema de tratamiento.....	188
Tabla 52. Régimen de quimioterapia concomitante en las administraciones con aparición de efectos adversos (Parte I).	190
Tabla 53. Quimioterapia concomitante asociada a cefalea.	192
Tabla 54. Vómitos registrados según el riesgo emetógeno de la quimioterapia/radioterapia concomitante.	193
Tabla 55. Frecuencia de aparición de vómitos según el riesgo emetógeno del tratamiento concomitante.	194
Tabla 56. Descripción de los vértigos acontecidos durante el estudio.....	195
Tabla 57. Características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin toxicidad. <i>Los valores se presentan en n (porcentaje) y media ± desviación estándar.</i>	198

Tabla 58. Características de los pacientes adultos en las administraciones con y sin toxicidad. <i>Los resultados se expresan como n (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico).</i>	199
Tabla 59. Características relacionadas con el tratamiento comparadas entre las administraciones con y sin toxicidad en pacientes adultos. <i>Los valores se presentan como n (porcentaje) y mediana (RIQ).</i>	201
Tabla 60. Características relacionadas con el procedimiento comparadas entre administraciones con presencia o ausencia de toxicidad. <i>Los valores se expresan como porcentaje y mediana (RIQ).</i>	202
Tabla 61. Modelo de regresión logística para la presencia de toxicidad en las administraciones en pacientes adultos.	204

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. LCR citocentrifugado conteniendo cinco o más leucocitos por microlitro con blastos.	36
Figura 2. Componentes celulares de la barrera hematoencefálica.....	45
Figura 3. Circulación del líquido cefalorraquídeo	47
Figura 4. Punción lumbar en decúbito lateral y en sedestación.....	51
Figura 5. Aguja para PL atraumática (arriba) o estándar (abajo).....	53
Figura 6. Imagen esquemática sobre la utilización del depósito.....	56
Figura 7. Metotrexato.	62
Figura 8. Volumen de LCR comparado con la superficie corporal,.....	64
Figura 9. RMN cerebral de mujer mayor con LNH primario	67
Figura 10. Citarabina	69
Figura 11. Cromatograma obtenido mediante HPLC para los fármacos antineoplásicos.	110
Figura 12. Hoja de Prescripción de Quimioterapia Triple Intratecal.....	122
Figura 13. Hoja procedimiento normalizado de elaboración de la mezcla triple intratecal.....	125
Figura 14. Representación grafica del valor del pH frente al tiempo a 25°C.	142
Figura 15. Representación grafica del valor del pH frente al tiempo a 2–8 °C.	143
Figura 16. Distribución de los pacientes pediátricos según el diagnóstico.	151
Figura 17. Distribución de las administraciones de TIT según la fase del protocolo de tratamiento de la LAL.	153
Figura 18. Mediana de volumen LCR extraído y volumen de mezcla TIT administrado en función de la edad.	156
Figura 19. Representación gráfica de la distribución de la edad entre los paciente con presencia o ausencia de toxicidad.	175
Figura 20. Distribución de los pacientes adultos según el diagnóstico.....	183
Figura 21. Representación gráfica de la edad de los pacientes adultos con o si toxicidad.....	198
Figura 22. Representación gráfica de la edad de los pacientes adultos entre las administraciones donde apareció o no toxicidad.	200
Figura 23. Representación gráfica de la diferencia de volumen entre el LCR extraído y la mezcla administrada, en las administraciones con ausencia y presencia de toxicidad, en pacientes adultos.	203
Figura 24. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT0, a 25°C, a los tiempos ensayados.	207

Figura 25. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT1, a 25°C, a los tiempos ensayados	208
Figura 26. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT2, a 25°C, a los tiempos ensayados	208
Figura 27. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT3, a 25°C, a los tiempos ensayado	209
Figura 28. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT0, a 2-8°C, a los tiempos ensayados.	209
Figura 29. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT1, a 2-8°C, a los tiempos ensayados	210
Figura 30. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT2, a 2-8°C, a los tiempos ensayados	210
Figura 31. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT3, a 2 - 8°C, a los tiempos ensayados	211
Figura 32. Porcentaje de concentración de citarabina en las 4 mezclas TIT, a 25°C (en rojo) y 2 - 8°C (en azul), a los tiempos ensayados.....	212
Figura 33. Porcentaje de concentración de metotrexato en las 4 mezclas TIT, a 25°C (en rojo) y 2-8°C (en azul), a los tiempos ensayados.....	213
Figura 34. Porcentaje de concentración de metotrexato en las 4 mezclas TIT, a 25°C (en rojo) y 2-8°C (en azul), a los tiempos ensayados.....	214
Figura 35. Variación del pH desde el tiempo 0 a las 168 horas en las distintas mezclas intratecales a 25°C (en azul) y 2 -8°C (en rojo).....	217
Figura 36. Variación de la osmolaridad desde el tiempo 0 a las 168 horas en las distintas mezclas intratecales a 25°C (en azul) y 2 -8°C (en rojo).	220

ABREVIATURAS Y SIGLAS

API: Agua Para Inyectables.
ARA-C: Citarabina.
ARA-U: Uracil-arabinosido.
BHE: Barrera Hematoencefálica.
DE: Desviación Estándar.
DHDR: Dihidrofolato reductasa.
EA: Efecto Adverso.
EB: Solución de Elliott B
GC: Glucocorticoides.
HC: Hidrocortisona
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
HDARA-C: Citarabina a Dosis Altas.
HDMTX: Metotrexato a Dosis Altas.
HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficacia.
ICT: Irradiación Corporal Total.
IM: Intramuscular.
IT: Intratecal.
IV: Intravenoso.
LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica.
LCR: Líquido Cefalorraquídeo.
LDCGB: Linfoma Difuso de Células Grandes B.
LMA: Leucemia Mieloide Aguda.
LMCGB: Linfoma Mediastínico de Células Grandes B
LNH: Linfoma No Hodgkin.
LPA: Leucemia Promielocítica Aguda
MTX: Metotrexato.
NCDBP: Neoplasia de Células Dendríticas Blásticas Plasmocitoides.
NT: Neurotóxico.
PETHEMA: Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hematopatías Malignas.
PL: Punción Lumbar.
QT: Quimioterapia.
QUIT: Registro Español de Pacientes que Reciben Quimioterapia Intratecal
RIQ: Rango Intercuartílico.
RL: Ringer Lactato.
RM: Resonancia Magnética.
SF: Suero Fisiológico.
SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.

SLE: Supervivencia Libre de Evento.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TC: Tomografía Computarizada.

TIT: Triple Intratecal.

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

UPP: Unión a Proteínas Plasmáticas

VO: Vía Oral.

VP-16: Etopósido.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La infiltración de células neoplásicas en el sistema nervioso central (SNC) puede ocurrir con algunos tumores sólidos y, más frecuentemente, con hemopatías malignas, como leucemias agudas y linfomas. Aunque la incidencia al diagnóstico en leucemias agudas y linfoma no Hodgkin (LNH) es relativamente baja (5–10%), la aparición de recaída aislada en SNC, tras remisión completa de la enfermedad, es muy elevada si no se realiza durante el tratamiento terapia directa sobre el SNC¹.

En los años 70, el uso de terapia pre-sintomática en el SNC cambió radicalmente el pronóstico de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) en pacientes pediátricos. Antes de esto, más de la mitad de las remisiones completas inducidas por quimioterapia sistémica terminaban en recaída en el SNC. El uso actual de tratamiento dirigido al SNC ha aumentado la supervivencia libre de evento a los 5 años, de la LAL en niños, a más del 80% en algunos estudios². Dado los buenos resultados observados en los pacientes con LAL, el uso de profilaxis del SNC fue también añadida a los protocolos de tratamiento de otras hemopatías malignas con alto riesgo de recaída en SNC, como son la leucemia mieloide aguda (LMA) y el LNH de alto grado¹.

El SNC se encuentra protegido por la barrera hematoencefálica (BHE); se trata de una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del SNC que impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso³. La existencia de esta barrera dificulta que los fármacos alcancen concentraciones terapéuticas en el SNC. Es por ello que, para el tratamiento y la profilaxis de la infiltración neoplásica en leucemias agudas y linfomas, se han utilizado la inyección directa de la quimioterapia en el SNC denominada quimioterapia intratecal (IT).

La quimioterapia IT es el pilar fundamental del tratamiento y la prevención de la infiltración leucémica y linfomatosa en el SNC. Consiste en la inyección directa del fármaco en el SNC, en el ventrículo lateral a través de un reservorio *Ommaya* o dentro del saco de la teca lumbar mediante punción lumbar⁴. Es el método preferido de profilaxis del SNC⁵, ya que comparada con otros métodos usados para el tratamiento y la profilaxis de la infiltración en SNC, como son la irradiación craneal y la quimioterapia sistémica intensiva, ofrece ventajas:

- Produce menos efectos adversos que la irradiación craneal.

- Consigue altos niveles de fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR), evitando la toxicidad sistémica asociada al uso de altas dosis de quimioterapia. Dado que el volumen de distribución en el LCR es menor que el del plasma, dosis relativamente pequeñas de fármacos son adecuadas para su administración IT, siendo la vida media de la mayoría de los agentes quimioterápicos mayor en LCR que en plasma. Así, la vía IT produce exposición prolongada a altas dosis de fármacos, con toxicidad sistémica mínima.

Pero, aunque el uso de quimioterapia IT está ampliamente aceptado en la comunidad científica, existe mucha variabilidad en la práctica, en aspectos como la técnica de administración, los fármacos a administrar y la dosis y volumen de estos fármacos.

El fármaco tradicionalmente más utilizado para administración IT es el metotrexato (MTX). En LCR, el MTX tiene una vida media de 4,5 horas, disminuyendo a concentraciones sub-terapéuticas en 4 días tras la administración IT. La dosis a administrar no está completamente establecida, considerándose más adecuado basarla en la edad, en lugar de en la superficie corporal, ya que el volumen de LCR depende principalmente de la edad⁶. Así, se administrará la misma dosis a todos los pacientes mayores de 3 años. Este enfoque reduce la toxicidad en pacientes adultos y mejora la efectividad en los pacientes más jóvenes⁷. La dosis de MTX IT utilizada en los diferentes estudios varía desde 10 mg hasta 15 mg^{1:8-10}. Aunque tras la administración IT se puede detectar MTX en plasma, la toxicidad sistémica no es un problema frecuente de la administración IT. Sin embargo, la aparición de neurotoxicidad aguda o retardada sí es un problema relativamente frecuente de la administración IT, pudiendo aparecer: meningitis aséptica o aracnoiditis química, leucoencefalopatía, mielopatía transversa y encefalopatía subaguda.

El MTX se puede utilizar tanto en monoterapia como junto a otros agentes quimioterápicos. El uso junto con citarabina (ARA-C) es muy frecuente¹¹. Con la administración IT de ARA-C se consiguen concentraciones elevadas en LCR. El ARA-C en LCR presenta una vida media más prolongada que en el plasma, debido a la baja actividad en LCR de la enzima encargada de la degradación de ARA-C a su metabolito inactivo. Al igual que ocurre con MTX, las dosis IT de ARA-C utilizadas en los diferentes estudios varían ampliamente, desde una dosificación en función de la superficie corporal (30 mg/m²), hasta dosis fijas según la edad de 30 mg a 100 mg^{1:9:12}. La administración IT de ARA-C puede causar, al igual que la de MTX,

complicaciones neurológicas: mielitis transversa, meningitis aséptica o aracnoiditis química, encefalopatía, dolor de cabeza y convulsiones¹³.

Junto con la administración de estos dos fármacos por vía IT, es frecuente administrar también corticoides, tales como hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona; para aumentar la actividad antitumoral y reducir la toxicidad, principalmente la aracnoiditis química producida por MTX o ARA-C¹¹. Al igual que con MTX y ARA-C las dosis de corticoides utilizadas por vía IT no están completamente definidas y se ajustan en función de la edad; así las dosis de hidrocortisona utilizadas por vía IT varían desde 10 a 35 mg¹⁰ y de metilprednisolona se han utilizado dosis de 4 hasta 40 mg¹⁴. El uso conjunto de metotrexato, citarabina y corticoides por vía IT recibe el nombre de terapia triple intratecal (TIT), siendo la hidrocortisona el corticoide que se utiliza con mayor frecuencia^{1;10;11}.

Cuando se administran fármacos por vía IT, la mayoría de autores recomiendan no modificar el volumen de LCR, ya que el aumento de su volumen total puede producir un aumento de la presión intracraneal con graves complicaciones. Así, antes de administrar la TIT, se recomienda extraer un volumen de LCR equivalente al volumen de quimioterapia que se va a instilar; pero no existen datos consistentes del volumen de fármaco que se recomienda administrar, ni del volumen de LCR que se recomienda extraer. Algunos autores consideran que, para que el agente citostático se distribuya correctamente, debe ser disuelto en una cantidad de fluido de 6 mL como mínimo¹⁵. La AHFS Drug Information indica que es habitual extraer un volumen de LCR similar al que se va a inyectar: 5–15 mL¹⁶. En general se considera que se debe extraer un volumen de LCR de 7 a 10 mL e instilar un volumen similar de quimioterapia intratecal⁴.

Debido a esta falta de homogeneidad en la dosis, volumen y procedimiento de preparación y administración de quimioterapia intratecal, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) se decidió desarrollar un protocolo normalizado para su administración. Este protocolo incluye la estandarización de la técnica de administración, de las dosis y volumen de terapia TIT a administrar, así como la estandarización de la preparación de la mezcla, con ajuste de pH y osmolaridad a rangos próximos a los fisiológicos. Se definieron dosis fijas de MTX, ARA-C e hidrocortisona en adultos y en niños en función de la edad, que corresponden a las habituales en los protocolos del grupo PETHEMA (Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia). Los fármacos se diluyen con suero salino fisiológico (0,9%) hasta el volumen final indicado, también definido en función de la edad, con

una osmolaridad en torno a 300 mOsm/kg y se adiciona bicarbonato sódico para obtener un pH próximo a 7. En adultos, se utilizan dosis de MTX, ARA-C e hidrocortisona de 12 mg, 30 mg y 20 mg, respectivamente, en una única mezcla de volumen final 8 mL, que se instilará previa extracción de 6 a 8 mL de LCR. La dosis y volumen de TIT utilizadas en niños se ajustaron en función de la edad.

Además de la falta de datos consistentes de dosis, volumen y procedimiento de preparación y administración de quimioterapia intratecal, tampoco existen estudios de estabilidad de la mezcla TIT en estas condiciones de pH y osmolaridad concretas. Los estudios existentes evaluaron, principalmente, la estabilidad de la mezcla en solución de Elliott B, un diluyente que se asemeja en sus propiedades al LCR y que actualmente no está comercializado^{17;18}.

Considerando todo lo expuesto hasta el momento, se consideró necesaria la realización de un estudio que evaluase la estabilidad de las mezclas triple intratecal estandarizadas en el centro hospitalario, así como la toxicidad derivada de su uso.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. ENFERMEDAD NEOPLÁSICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN HEMOPATÍAS MALIGNAS

La infiltración de células neoplásicas en el sistema nervioso central es una complicación grave que es detectada clínicamente en el 5-8% de los pacientes con tumores sólidos y en el 5-15% de los pacientes con leucemia y linfoma¹⁹.

Aunque la infiltración del SNC en leucemias y linfomas es una complicación poco frecuente, cuando se presenta está asociada a una elevada morbilidad y mortalidad, siendo la supervivencia media menor de un año, a pesar de usar el mejor tratamiento disponible²⁰.

1.1. Patogénesis

El mecanismo por el cual las células leucémicas invaden el SNC no está claramente definido, proponiéndose diversos modelos²¹:

- Extensión desde la medula ósea craneal a través de las venas puente dentro del espacio subaracnoideo.
- Contaminación del LCR a través del plexo coroideo.
- Invasión desde los capilares cerebrales del parénquima cerebral.
- Infiltración directa de las leptomeninges mediante lesiones óseas del cráneo.
- Extensión a lo largo de las raíces nerviosas a través del foramen neural y dentro del espacio extradural.
- Hemorragia en el SNC con sangre conteniendo blastos.
- Introducción iatrogénica de blastos en LCR al realizar una punción lumbar.

1.2. Presentación Clínica

Los pacientes con afectación neoplásica del SNC pueden no presentar síntomas, aunque estos aparecen aproximadamente en el 75% de los pacientes, siendo los más comunes^{19;22}:

- Síntomas producidos por el aumento de la presión intracraneal: dolor de cabeza, letargo u otros cambios mentales.
- Parálisis de los pares craneales.
- Síntomas derivados de hemorragia en el SNC: convulsiones, status mental alterado, dolor de cabeza y déficits neurológicos.
- Síntomas derivados de la compresión de la medula espinal: dolor de espalda, debilidad, parestesias e incontinencia urinaria.
- Alteraciones visuales.

1.3. Diagnóstico

El diagnóstico correcto de la afectación del SNC en leucemias y linfomas es esencial. El "gold-standar" para el diagnóstico de la afectación del SNC es la citología del LCR, aunque puede dar lugar a falsos positivos y negativos. La tinción del extremo terminal deoxinucleotidil-transferasa puede ayudar a diferenciar los linfocitos normales de las células leucémicas en caso de que la morfología de las células sea cuestionable. También se han utilizado técnicas de inmunocitología, que detectan antígenos de superficie de células leucémicas, para establecer el diagnóstico²³.

Por otro lado, la resonancia magnética (RM) ha demostrado ser muy sensible para diagnosticar la existencia de patología meníngea pero no es específica para detectar la naturaleza de la enfermedad. La RM ha demostrado ser más sensible que la inmunocitología para la detección de meningitis neoplásica de tumores sólidos (inmunocitología: 46%, RM: 100%), mientras que la inmunocitología fue más sensible que la RM para el diagnóstico en leucemias agudas linfoblásticas B (inmunocitología: 89%, RM: 44%) y linfomas no Hodgkin (inmunocitología: 95%, RM: 48%)²⁴.

Actualmente, los avances en el diagnóstico de la meningitis leucémica están enfocados en desarrollar métodos más sensibles, como son la citometría de flujo o la reacción en cadena de la polimerasa²³.

1.4. Incidencia y factores de riesgo

1.4.1. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

La incidencia de afectación leucémica del SNC al diagnóstico, en pacientes con LAL, es menor del 10%, aunque probablemente esta incidencia se encuentra infraestimada, ya que se ha detectado afectación del SNC post-mortem en pacientes no diagnosticados previamente²⁵.

La incidencia de recaída aislada en el SNC en pacientes con LAL en remisión ha disminuido mucho, desde los años 60, debido a la introducción en los protocolos de tratamiento de profilaxis de la infiltración leucémica en SNC. La incidencia previa a la introducción de este tratamiento preventivo se situaba entre el 30–50% en adultos y el 50–70% en niños, siendo actualmente menor del 5% en ambos grupos¹⁵.

En pacientes adultos con LAL, numerosos factores de riesgo han sido asociados con el desarrollo de leucemia en el SNC²⁵. Uno de los factores más importantes es la edad, siendo más frecuente en los pacientes más jóvenes. El diagnóstico de LAL de linaje de células T o de células B maduras, o la presencia del cromosoma Philadelphia aumenta el riesgo de desarrollar afectación leucémica del SNC²⁶. Otros factores de riesgo son: un nivel elevado de LDH, la presencia de una masa mediastínica, un elevado recuento de linfocitos, un alto índice proliferativo o niveles elevados de β 2-microglobulina^{26;27}.

En pacientes pediátricos, el factor de riesgo de recaída leucémica en el SNC más importante es la presencia de blastos en el LCR al diagnóstico²³; en base a este factor se ha propuesto una clasificación de la afectación del SNC que se muestra en la Tabla 1²⁸. El tratamiento sobre el SNC se planificará en función del riesgo de desarrollar afectación en esta localización. Si en la punción lumbar (PL) diagnóstica se detectan blastos en LCR, se deberá controlar cuidadosamente el LCR en las siguientes PL terapéuticas hasta que esté definitivamente libre de blastos.

GRADO AFECTACIÓN	HALLAZGOS EN LCR	OTROS
SNC-1	Ausencia de blastos en LCR	
SNC-2	Blastos en el LCR con < 5 leucocitos/ μ l	Punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/ μ l) o hemorrágica
SNC-3	Blastos en el LCR con > 5 leucocitos/ μ l	Afectación de pares craneales y/o Masa tumoral en cerebro o meninges, detectada por imagen.

Abreviaturas: LCR: Líquido Cefalorraquídeo; SNC: Sistema Nervioso Central

Tabla 1. Clasificación de la afectación del SNC.

Otros factores de riesgo de recaída en el SNC, en pediatría, son la presencia de gran carga de células leucémicas y el inmunofenotipo T. También se han identificado alteraciones genéticas relacionadas con un mayor riesgo como son: hipodiploidía (< 45 cromosomas por célula leucémica), translocación t(4;11) con el gen de fusión MLL-AF4, translocación t(1;19) con el gen de fusión E2A-PBX1 y la presencia del cromosoma Philadelphia²³.

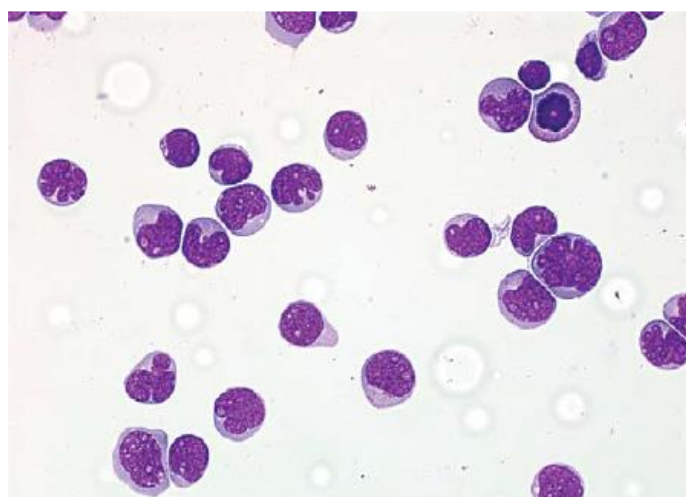


Figura 1. LCR citocentrifugado conteniendo cinco o más leucocitos por microlitro con blastos.

1.4.2. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La incidencia exacta de aparición de afectación del SNC en la LMA es desconocida, pero sí ha sido claramente establecido que su incidencia es menor que en LAL, tanto en niños como en adultos. La incidencia parece haber disminuido desde la incorporación de dosis altas de ARA-C, las cuales pueden penetrar en el SNC, en los protocolos de tratamiento de la LMA durante la terapia de inducción y consolidación. Antes del uso de ARA-C a dosis altas, se desarrollaba afectación meníngea en el 20% de los niños y en el 16% de los adultos con LMA. Actualmente, la incidencia global de afectación leucémica del SNC en pacientes con LMA, es menor del 5%²².

En cuanto a los factores de riesgo, se ha observado una mayor incidencia de afectación del SNC en pacientes con: LMA con gran componente monocítico, leucemia promielocítica aguda (LPA) en recaída sistémica, LMA con inv(16) o una anomalía en el cromosoma 11, en aquellos pacientes con hiperleucocitosis o niveles elevados de LDH y en pacientes menores de 2 años. Además, la realización de una punción lumbar traumática puede introducir blastos dentro del LCR. Si todos estos factores de riesgo son todavía aplicables, a pesar de la introducción de ARA-C a altas dosis en los protocolos de tratamiento de la LMA, no ha sido completamente definido²⁹.

1.4.3. LINFOMA NO HODGKIN

La infiltración del SNC al diagnóstico es observada en una minoría de los pacientes con LNH; el porcentaje exacto varía según el subtipo histológico³⁰. En un estudio llevado a cabo por Recht y col., en 1988, la incidencia de infiltración en SNC en 156 pacientes con LNH fue del 27%³¹, mientras que en otro más reciente, conducido por Bollen y col. en 532 pacientes, la incidencia fue solo del 2%³².

La mayoría de casos de afectación del SNC aparecen en el marco de una recaída de la enfermedad. La incidencia de recaída en el SNC en los pacientes con LNH varía ampliamente dependiendo del subtipo de linfoma²³ (Tabla 2). Los pacientes con linfoma primario en el SNC y linfoma ocular son los de mayor riesgo y aproximadamente el 90% de estos pacientes desarrollarán una recaída refractaria en el SNC. Los adultos con linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt desarrollarán afectación del SNC en el 50% de los casos³³. Presentan un menor

riesgo los pacientes con LNH de bajo grado y linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)³⁴.

Subtipo LNH	Recaída SNC (sin profilaxis)
LNH de alto grado	
Linfoma de Burkitt	30 – 50%
Leucemia/Linfoma Linfoblástico	
LNH de grado intermedio	
LDCGB	5%
LMCGB	17%
Linfoma del manto	4 – 23%
LNH de bajo grado	0 – 4%

Abreviaturas: LNH: Linfoma no Hodgkin; LDCGB: Linfoma difuso de células grandes B; LMCGB: Linfoma mediastínico de células grandes B; SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 2. Tasa de recaída en el SNC en los diferentes tipos de LNH sin profilaxis.

Han sido identificados numerosos factores de riesgo para el desarrollo de una recaída en el SNC en pacientes con LNH. Los factores asociados al riesgo de recaída en SNC con mayor nivel de evidencia son los niveles elevados de LDH y la afectación linfomatosa de más de una localización extraganglionar y los testículos³⁵. Otros factores son la edad del paciente (mayor riesgo si menor de 60 años), si la enfermedad está en un estadio avanzado, la afectación de la médula ósea, la presencia de síntomas B y un mal *performance status*³⁴.

La recaída en SNC aparece en la mayoría de los pacientes a los 5–12 meses del diagnóstico inicial³⁴, ocurriendo como única manifestación de recaída en aproximadamente el 50% de los pacientes y en el contexto de una enfermedad sistémica progresiva en el otro 50%³⁶.

1.5. Profilaxis y tratamiento

Como hemos comentado anteriormente, la afectación del SNC se presenta al diagnóstico en el 5–10% de los pacientes con leucemia aguda y en los pacientes con LNH en estadio avanzado, principalmente en los LNH con alto grado de malignidad. Los pacientes con leucemias agudas o LNH de alto grado sin evidencia de afectación meníngea se encuentran aun así en riesgo de desarrollar esta afectación; es por ello que la terapia directa sobre el SNC es una parte fundamental de los protocolos de tratamiento¹.

La mayoría de las estrategias que se aplican actualmente para el tratamiento y la profilaxis de la afectación del SNC, fueron utilizadas en primer lugar para el tratamiento de la LAL en niños.

A principio de los años 70, la utilización de terapia pre-sintomática sobre el SNC cambió el pronóstico de los pacientes con LAL²¹. Antes de esto, más de la mitad de las remisiones completas inducidas por quimioterapia sistémica acababan en recaída en el SNC. El uso de quimioterapia sistémica efectiva y el tratamiento directo sobre el SNC aumentó al 80% la tasa de supervivencia libre de evento a los 5 años en los pacientes pediátricos con LAL^{36:37}. Dados los buenos resultados observados en los pacientes con LAL, el uso de profilaxis del SNC fue también añadida a los protocolos de tratamiento de otras hemopatías malignas con alto riesgo de recaída en SNC (Tabla 3), como son la LMA y el LNH de alto grado, observándose igualmente un aumento en la supervivencia libre de evento (SLE) en estos pacientes¹.

En los pacientes adultos con LMA, se recomienda la profilaxis del SNC únicamente en aquellos pacientes considerados de alto riesgo, como son aquellos con hiperleucocitosis o con componente monocítico³⁸. Sin embargo, en los pacientes pediátricos, el riesgo de desarrollar afectación del SNC es ligeramente mayor³⁹, por lo que la mayoría de los protocolos de tratamiento recomienda la administración de profilaxis en todos los pacientes, independientemente del riesgo.

Las terapias utilizadas para el tratamiento y la prevención de la infiltración del SNC incluyen quimioterapia intratecal, quimioterapia sistémica intensiva e irradiación del SNC. El análisis beneficio-riesgo de cada modalidad de tratamiento se realizará en el contexto del tipo de neoplasia, la edad del paciente y otros factores pronóstico específicos. La quimioterapia intratecal la estudiaremos detenidamente en otro apartado; a continuación hablaremos brevemente de la quimioterapia sistémica intensiva y la irradiación del SNC.

Patología	Frecuencia de recaída SNC sin profilaxis	Indicación profilaxis SNC
Leucemia Aguda Linfoblástica	30 – 50 %	Si
Linfoma no Hodgkin de alto grado	30 – 50%	Si
Linfoma no Hodgkin de grado intermedio	5 – 14%	No rutinaria, solo en pacientes de alto riesgo.
Linfoma no Hodgkin de bajo grado	0 – 6 %	No
Leucemia Mieloide Aguda	< 5%	Niños: Sí Adultos: No rutinaria, solo en pacientes de alto riesgo.
Leucemia Mieloide Crónica	< 1%	No
Leucemia Linfocítica Crónica	< 1%	No
Linfoma de Hodgkin	< 1%	No

Abreviaturas: SNC: Sistema nervioso central.

Tabla 3. Frecuencia de recaída en SNC y uso de profilaxis en leucemias y linfomas.

1.5.1 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA INTENSIVA

Para la prevención y el tratamiento de la infiltración meníngea de células leucémicas, es necesario obtener y mantener concentraciones suficientes de agentes antineoplásicos en el LCR con el objetivo de que la quimioterapia sea eficaz⁴⁰. Para que la quimioterapia administrada sistémicamente alcance estas concentraciones en LCR es necesario que atraviese la barrera hematoencefálica. Los factores que influyen en la penetración del fármaco a través de la BHE son: las propiedades físico-químicas del fármaco, el grado de unión a proteínas plasmáticas y la afinidad del fármaco para unirse a los transportadores de la BHE. Así, los fármacos poco liposolubles, con alto grado de ionización y peso molecular elevado no atravesarán satisfactoriamente la BHE²⁵. En muchos casos es necesario administrar dosis altas de quimioterapia por vía intravenosa (IV) para conseguir concentraciones terapéuticas en el LCR, siendo solo unos pocos

agentes quimioterápicos los que consiguen alcanzar concentraciones terapéuticas en LCR sin que la toxicidad sistémica sea inaceptable⁴¹. Los más utilizados para la profilaxis y tratamiento de la meningitis neoplásica son el metotrexato y la citarabina a dosis altas.

La administración sistémica de dosis altas de metotrexato IV (HDMTX) fue pionera en 1960, cuando se demostró que era efectiva en niños con LAL resistentes a dosis convencionales de MTX⁴². Así, la administración de HDMTX se consideró una herramienta terapéutica para alcanzar concentraciones de MTX anti-leucémicas en el SNC. La administración de HDMTX debe ir seguida de terapia de rescate con ácido folínico y de un adecuado tratamiento de soporte. La eficacia y toxicidad potencial de HDMTX está influenciada por una serie de factores como la dosis de MTX, el tiempo de infusión, la combinación con fármacos sinérgicos y el tiempo de inicio de la terapia de rescate con ácido folínico⁴³.

La dosis óptima de MTX no ha sido establecida. Se recomienda una dosis en el rango de 5–8 g/m², cuando el fármaco es administrado en infusión continua para la prevención de la infiltración leucémica del SNC. Para alcanzar la concentración en estado estacionario en LCR de una forma más rápida, se recomienda administrar el 10% de la dosis en forma de bolo, y la dosis restante se administrará en una infusión de 24 horas. El tratamiento con ácido folínico, para minimizar la toxicidad del metotrexato, suele iniciarse a las 36 horas tras el inicio de HDMTX⁴⁴.

La eficacia del MTX puede ser aumentada prolongando el tiempo de infusión de 24 horas a 36 horas y retrasando el inicio de rescate con ácido folínico a 48 horas tras el inicio de la perfusión de MTX, aunque de este modo también se aumentará la toxicidad⁴⁵.

Los efectos adversos más frecuentes de la administración de HDMTX son mielosupresión y mucositis. También puede aparecer nefrotoxicidad, asociada principalmente a la precipitación del MTX o sus metabolitos en los túbulos renales a pH ácido. Para disminuir la incidencia de aparición de nefrotoxicidad se debe mantener un adecuado aporte de fluidos y la alcalinización de la orina a pH 6,5-7⁴⁶.

La citarabina es uno de los agentes antineoplásicos principales usados en el tratamiento de la LMA que también suele formar parte de los esquemas de consolidación en LAL. En LMA, originariamente, se administraban dosis

estándares de ARA-C de 100-200 mg/m² durante 7–10 días; pero en los años 70, los investigadores comenzaron a utilizar altas dosis de ARA-C (HDARA-C) de 3 g/m² durante 7 días. Los estudios previos a la utilización rutinaria en los protocolos de tratamiento de la LMA de HDARA-C mostraban una incidencia de infiltración leucémica del SNC del 11-19%^{47;48}, siendo tras su utilización, menor del 5%. La administración de ARA-C 2–3 g/m² cada 12 horas genera concentraciones terapéuticas mantenidas de ARA-C en LCR^{49;50}, siendo su concentración en LCR del 6 al 22% de la concentración plasmática.

Aunque el uso de HDARA-C está ampliamente aceptado, la velocidad de infusión de ARA-C que debe ser utilizada y como esta velocidad de infusión afecta a las concentraciones máximas obtenidas tras la infusión no ha sido definido, utilizándose tiempos de infusión de 1 hora, 3 horas y 6 horas, según los distintos protocolos. Además de esta controversia respecto a la velocidad de infusión, recientemente, 2 estudios han coincidido en demostrar la eficacia anti-leucémica de regímenes con dosis menores de ARA-C, de 1000 mg/m² cada 12 horas, para el tratamiento de la LMA:

- El primer estudio, realizado por el Dutch–Belgian–Swiss Cooperative Group, comparó el uso de ARA-C 1 g/m² cada 12 horas (5 días) versus 2 g/m² cada 12 horas (4 días) durante la fase de inducción a la remisión. La tasa de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fue similar en ambos grupos; sin embargo, el grupo tratado con 2 g/m² presentó mayores tasas de toxicidad⁵¹.
- En el segundo estudio, del German Study Alliance Group, se comparó el uso de ARA-C 3 g/m² o ARA-C 1 g/m² durante la fase de consolidación de la remisión, no observándose un mayor beneficio terapéutico en el grupo tratado con dosis mayores⁵².

Así, la evidencia disponible sugiere que podría ser suficiente el uso de 1000 mg/m² de citarabina dos veces al día para el tratamiento de la LMA ⁵³.

Otros fármacos utilizados para la prevención de la recaída en el SNC en leucemias y linfomas son los corticoides. En dos ensayos clínicos se demostró que los pacientes que recibían dosis diarias de dexametasona de 6-6,5 mg/m² tenían menor tasa de recaída en el SNC y mejor SLE que aquellos que recibían prednisona 40mg/m²/día^{54;55}. Estos hallazgos fueron atribuidos a la mayor penetración de dexametasona en el SNC debido a su bajo grado de unión a

proteínas plasmáticas y su mayor vida media. Sin embargo, otro estudio demostró resultados similares cuando los pacientes eran aleatorizados a recibir diariamente dexametasona 8 mg/m² o prednisolona 60 mg/m²⁵⁶, sugiriendo que tal vez los ensayos clínicos previos no hubiesen utilizado dosis equivalentes de ambos fármacos.

Se ha estudiado también la eficacia para prevenir la afectación leucémica meníngea de tioguanina y mercaptopurina en LAL, observándose que tioguanina es más potente que mercaptopurina y consigue mayores concentraciones citotóxicas en LCR. En ensayos clínicos, se ha comparado tioguanina 40mg/m²/día frente a mercaptopurina 75 mg/m²/día, demostrando que tioguanina producía mejores respuestas anti-leucémicas y menor tasa de recaída en SNC, pero estaba asociada con trombocitopenia severa, aumento del riesgo de muerte en remisión y una tasa inaceptable (10–20%) de enfermedad veno-oclusiva hepática (o síndrome de obstrucción sinusoidal) ^{57;58}. Así, mercaptopurina es el fármaco de elección para LAL en niños, mientras que se desconoce si la adición a los protocolos de pequeños cursos de tratamiento con tioguanina pueden mejorar los resultados sin producir una toxicidad excesiva.

Para el tratamiento de la recaída aislada de leucemia en SNC, ya establecida, el uso de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es dudoso. Algunos autores son partidarios del uso del trasplante autólogo o alogénico para el tratamiento de la recaída en SNC si el paciente ha tenido una corta duración de la remisión, LAL de linaje T, irradiación craneal previa o la presencia de enfermedad de médula ósea submicroscópica, ya que estos pacientes tienen peor pronóstico con quimioterapia convencional. En los pacientes con leucemia aguda o LNH en recaída y afectación del SNC, se recomienda previo al TPH el uso de terapia estándar para eliminar la enfermedad del SNC^{28;59}.

1.5.2 IRRADIACIÓN DEL SNC

La irradiación del SNC, que puede ser craneal o cráneo-espinal, ha jugado un papel fundamental en el tratamiento de la infiltración meníngea leucémica desde los años 60. Sin embargo, su uso es controvertido por el alto riesgo de complicaciones que lleva asociado, como son: neoplasias secundarias, neurotoxicidad, déficits neurocognitivos y múltiples endocrinopatías; produciéndose estas complicaciones principalmente en los pacientes pediátricos⁶⁰. Por ello, la radioterapia craneal o cráneo-espinal no es usada

comúnmente como medida preventiva, sino que se reserva como medida terapéutica en aquellos pacientes que presentan una recaída aislada en el SNC. En algunos grupos de trabajo, la irradiación se recomienda todavía para el 2–20% de los pacientes con alto riesgo de recaída en SNC (SNC-3)²¹.

La dosis de radiación utilizada para pacientes pediátricos varía de 12 a 18 Gy y para pacientes adultos de 24 a 36 Gy, siendo la dosis similar para la profilaxis y el tratamiento²⁰ (Tabla 4).

Patología	Dosis Radiación SNC	
	Profilaxis SNC	Tratamiento SNC
Leucemia Linfoblástica Aguda		
Niños	12 Gy o 18 Gy ^a	18 Gy
Adultos	No radiación	24–32 Gy
Leucemia Mieloide Aguda		
Niños	No radiación	No radiación
Adultos	No radiación	No radiación
Linfoma No Hodgkin		
Niños	No indicada	18 Gy ^b
Adultos	No indicada	Variable

^a Solo en pacientes con SNC-3 en algunos protocolos de tratamiento.

^b En Linfoma Linfoblástico.

Tabla 4. Dosis estándar de radioterapia sobre el SNC en leucemias y linfomas.

Además de las complicaciones a largo plazo de la irradiación del SNC citadas anteriormente, otras complicaciones agudas son: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, fatiga, pérdida temporal de pelo, necrosis por la radiación, leucoencefalopatía, mielopatía y supresión de la médula ósea. El riesgo de aparición de estas complicaciones aumenta cuando el paciente recibe concomitantemente quimioterapia intratecal, especialmente en niños²¹.

2. QUIMOTERAPIA INTRATECAL

2.1. Reseña anatómica

2.1.1. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La BHE puede definirse como una propiedad funcional de los vasos sanguíneos del SNC, por la que se impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso³. El término concreto de BHE lo acuñó Lewandowsky en 1900, cuando descubrió que la inyección de un producto neurotóxico sólo tenía un efecto nocivo si se realizaba dentro del parénquima cerebral, mientras que la inyección IV del mismo producto resultaba inocua.

La BHE es una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del SNC. Además, otros componentes celulares que apoyan de forma secundaria a la BHE incluyen a los pericitos que se encuentran en la lámina basal abluminal, los astrocitos perivasculares cuyas prolongaciones forman podocitos terminales alrededor de los capilares, la lámina basal de la pared capilar y la microglía⁶¹ (Figura 2).

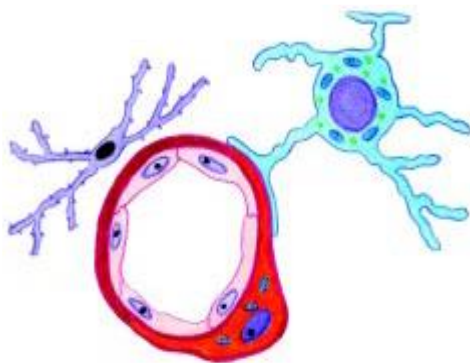


Figura 2. Componentes celulares de la barrera hematoencefálica. En color rosa se esquematizan las células endoteliales, en color naranja aparecen los pericitos, en color azul se observa un astrocito con su pie perivascular, en color morado aparece la microglía y en rojo la lámina o membrana basal.

El endotelio de los capilares cerebrales que forman la BHE se caracteriza porque cada borde celular está íntimamente unido a la célula adyacente, lo que hace impermeable a la pared interna del capilar cerebral. Adicionalmente, el endotelio de los capilares encefálicos que forman la BHE es continuo, a diferencia del endotelio presente en los otros tejidos corporales, en los que el endotelio es fenestrado y por tanto permeable⁶¹.

La BHE regula el intercambio entre la sangre circulante y el tejido nervioso, siendo un sistema de difusión esencial para el buen funcionamiento del SNC. Presenta una permeabilidad muy restringida al paso de solutos plasmáticos, permitiendo el paso del agua, gases como el oxígeno y el CO₂ e impidiendo que las moléculas orgánicas puedan atravesar libremente dicho endotelio, a excepción de determinadas moléculas liposolubles muy pequeñas (menores de 400-600 Da de peso molecular), que si pueden atravesarla. Con esta restricción de la permeabilidad, la BHE protege al SNC de agentes potencialmente neurotóxicos que circulan comúnmente por la sangre³. En sí, la BHE conforma un mecanismo de intercambio bidireccional de la interfase del componente intravascular y el parénquima cerebral, provee al cerebro con los nutrientes esenciales y se encarga del eflujo de productos de desecho, lo cual permite mantener la homeostasis del microambiente químico del SNC.

2.1.2. LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

a) Formación y flujo

El LCR es producido principalmente en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales por un proceso de transporte activo y es segregado a la cavidad ventricular (Figura 3).

Desde los ventrículos laterales, el LCR pasa por los agujeros de Monro al III ventrículo y de aquí, a través del acueducto de Silvio, al IV ventrículo. Éste se comunica con las cisternas subaracnoideas por el agujero de Magendie en la línea media y por los agujeros de Luschka a ambos lados. El LCR fluye entonces hacia abajo y hacia arriba por el espacio subaracnoideo de la médula espinal, y asciende sobre la convexidad de los hemisferios cerebrales.

La mayor parte de su absorción se realiza en las vellosidades aracnoideas, que son extensiones del espacio subaracnoideo rodeadas de epitelio de aracnoides y endotelio de los senos venosos, principalmente en el seno longitudinal superior. El mecanismo reabsortivo depende de las diferencias en las presiones hidrostática y coloidosmótica entre el LCR y la sangre venosa en los senos duros⁶².

El volumen total de LCR en adultos es de 125–150 mL. Este volumen se dispone en 75 mL situados en las cavidades intracraneales (sistema ventricular y

espacio subaracnoideo) y, el resto, en el espacio subaracnoideo que rodea a la médula espinal y raíces de la cola de caballo hasta el segundo nivel de la vértebra sacra. La velocidad de formación del LCR, así como la de reabsorción, es aproximadamente de 20 mL/hora, lo cual quiere decir que se renueva completamente 3 veces al día.

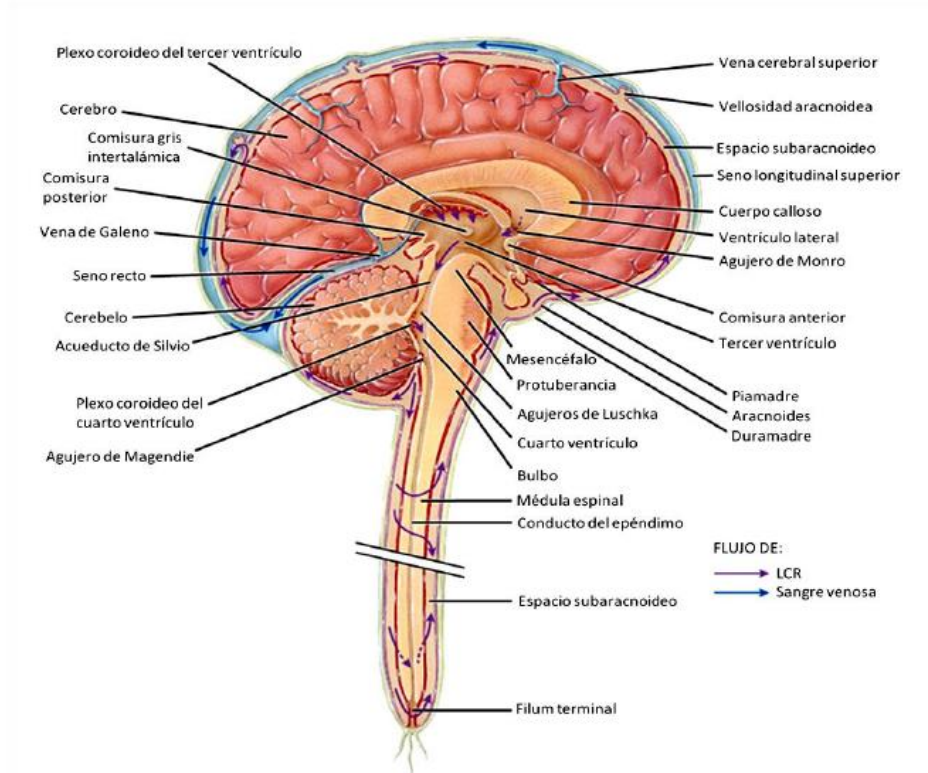


Figura 3. Circulación del líquido cefalorraquídeo (Modificado de Tortosa GJ. Derrickson B. Principles of Anatomy and Physiology, 11 ed., New Jersey: John Wiley and Sons, 2006)

b) Presión

La secreción y reabsorción de LCR permanece en equilibrio en la mayoría de los adultos sanos para mantener una presión del LCR menor de 150 mmH₂O. La presión normal del LCR, medida durante la punción lumbar en un adulto acostado y relajado, es de 60 a 180 mmH₂O⁶³.

Ciertos procesos, como una infección, hemorragia o un tumor, pueden alterar el equilibrio entre la secreción y reabsorción de LCR, causando hipertensión intracraneal. Se considera hipertensión intracraneal si, con el paciente en decúbito

lateral, relajado y con las piernas estiradas, la presión del LCR es mayor de 200 mmH₂O.

c) Composición.

El LCR normal es claro, transparente e incoloro. Las principales propiedades físico-químicas se reflejan en la Tabla 5.

Normalmente contiene de 0 a 4 células/mL y éstas son mononucleadas (linfocitos). El contenido de proteínas es de 15 a 45 mg/dL en el líquido obtenido por punción lumbar, mientras que si el líquido se obtiene por punción ventricular o cisternal los valores son menores (5-15 y 15-25 mg/dL, respectivamente). La proporción de IgG es del 5 al 12% de las proteínas totales. La concentración de glucosa es de 50 a 80 mg/dL (2,9 a 4,6 mmol/L), más de la mitad de la glucemia determinada simultáneamente^{64;65}. En recién nacidos, el LCR contiene una mayor proporción de proteínas y células.

PARÁMETRO	LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO NORMAL
Aspecto	Cristalino
Células	0 – 5/mm ³ (linfocitos)
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 – 10007 g/mL
pH	7,31

Tabla 5. Propiedades Físico-Químicas del LCR.

d) Funciones

Las principales funciones del LCR son:

- Proporcionar un soporte físico y protección al cerebro y la médula espinal contra presiones externas.
- Controlar el entorno químico del SNC, incluido el pH, que está en equilibrio con el pH del líquido extracelular del sistema nervioso e influye en el control de la ventilación pulmonar y del flujo sanguíneo cerebral.
- Actuar como vehículo de la excreción de la actividad metabólica cerebral.
- Servir para el transporte intracerebral de algunas hormonas y neurotransmisores.

2.2. Vías de administración de quimioterapia en el SNC

La administración de fármacos en el SNC se realiza mediante administración intratecal, la cual incluye la inyección del fármaco en el SNC directamente en el ventrículo lateral a través de un reservorio subcutáneo y un catéter ventricular (reservorio *Ommaya*) o dentro del saco de la teca lumbar mediante punción lumbar⁴.

2.2.1. PUNCIÓN LUMBAR

La punción lumbar (PL) es una técnica invasiva para el abordaje del espacio subaracnoideo del SNC, con múltiples aplicaciones clínicas.

a) Indicaciones

La PL tiene tanto indicaciones diagnósticas como terapéuticas⁶⁶, siendo las principales:

- Pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad neoplásica del SNC, historia de neoplasia del SNC, leucemias agudas o linfomas (tanto al diagnóstico para evaluar posible afectación, estadiaje, profilaxis del SNC o para la administración de tratamiento quimioterápico en diversos regímenes).

- Pacientes con signos o síntomas meníngeos, como rigidez de nuca, cefalea y sin evidencia de aumento de la presión intracraneal.
- Pacientes con fiebre, alteraciones del estado mental, cefalea u otros signos y síntomas de meningitis o encefalitis una vez han sido descartados otros procesos y una vez excluido un aumento de la presión intracraneal.

b) Contraindicaciones

Antes de la realización de una PL es muy importante descartar la presencia de alguna de las siguientes contraindicaciones:

- Coagulopatía:
 - o La cifra de plaquetas debe ser superior a 50.000/ μ L y el cociente internacional normalizado (INR) menor de 1,5⁶⁷.
 - o En pacientes recibiendo anticoagulación sistémica, los estudios observacionales y la opinión de expertos sugieren que se debe detener el tratamiento con heparina no fraccionada de 2 a 4 horas antes de la PL, las heparinas de bajo peso molecular de 12 a 24 horas antes, el dabigatran debe ser detenido de 1 a 2 días antes y la warfarina de 5 a 7 días⁶⁸.
- Evidencia de aumento de presión intracraneal: existencia de aumento de la presión arterial sanguínea con presión de pulso aumentada, papiledema, descenso significativo en el nivel de conciencia o estudios de imagen como tomografía computarizada (TC) que demuestren signos de hipertensión intracraneal, con la advertencia de que en algunos casos en la TC pueden no observarse dichos signos.
- Infección de la piel y/o del tejido celular subcutáneo en el lugar de punción o absceso epidural en la zona de punción.

c) Técnica del procedimiento

La PL puede ser realizada con el paciente en decúbito lateral o sedestación, prefiriéndose el decúbito lateral en adultos y la sedestación en niños⁶⁹.



Figura 4. Punción lumbar en decúbito lateral y en sedestación.

Para localizar el punto de punción, se debe trazar una línea visual entre ambas crestas ilíacas, identificando el espacio intervertebral L3-L4 o el interespacio L4-L5, donde la aguja espinal podrá ser insertada en el espacio subaracnoideo de forma segura⁷⁰. Es muy importante, previo a la PL, llevar a cabo la desinfección de la zona con povidona yodada o clorhexidina. La aguja de PL se introducirá en la línea media del espacio intervertebral L4-L5, con una angulación aproximada de 15° en dirección cefálica, perpendicular al eje cráneo-espinal. La presión con la que se introduce debe ser ligera y ha de avanzarse lentamente hasta llegar al espacio subaracnoideo. La aguja ha de introducirse de forma que separe las fibras longitudinales de la duramadre en vez de seccionarlas transversalmente con el objeto de reducir la posibilidad de fuga de LCR hacia el espacio subdural⁶⁹⁻⁷¹.

La cantidad de LCR recogido con fines diagnósticos debe estar restringida al menor volumen necesario⁷². Se pueden realizar diferentes análisis del LCR, siendo los tres estudios estándar: un estudio microbiológico, un estudio bioquímico y un estudio citológico^{72;73}. Existen diferentes tipos de tubos para los diferentes tipos de

estudio, siendo necesario aproximadamente 1 mL de LCR por tubo. El volumen de LCR recogido por PL suele ser de 6–8 mL en adultos, 2–3 mL en recién nacidos y lactantes pequeños y 5–8 mL en niños mayores. Si la PL es terapéutica, se introducirá el fármaco de forma lenta tras haber retirado el volumen correspondiente de LCR.

La PL es un procedimiento que puede ser doloroso, por ello se puede utilizar un anestésico por vía subcutánea, como mepivacaína, o bien preparados anestésicos tópicos (Emla®). En los pacientes pediátricos es necesario, en muchas ocasiones, acudir a la sedación farmacológica; para ello se utilizarán diversos fármacos como pueden ser midazolam o ketamina^{72;73}.

d) Complicaciones

La PL es un procedimiento relativamente seguro, pero no está exento de la aparición de complicaciones leves y graves, incluso cuando se realiza una técnica adecuada.

i. Cefalea post-punción

La cefalea post-punción ocurre en el 10–30% de los pacientes sometidos a una PL, siendo una de las complicaciones más frecuentes del procedimiento. Se piensa que la cefalea se produce por la fuga de LCR desde el sitio de punción, excediendo la tasa de producción de LCR, produciéndose un descenso del volumen de LCR y consecuentemente de la presión⁷⁴.

Se trata de una cefalea frontal u occipital que suele aparecer entre las 6 y las 72 horas tras el procedimiento, que aumenta cuando el paciente está en posición vertical y mejora en posición supino⁷⁵ y en ausencia de tratamiento tiene una duración de 2 a 15 días. Pueden presentarse otros síntomas asociados a la cefalea, como son: náuseas, vómitos, vértigos, tinnitus o alteraciones visuales. Cuando se presenta acompañada de estos síntomas, algunos autores denominan al cuadro: síndrome post-punción⁷⁶.

Entre los factores de riesgo de aparición de esta complicación se encuentran que el paciente tenga historia previa de cefaleas, género femenino, edad entre 20 y 40 años y que la orientación del bisel de la aguja durante la punción sea perpendicular a las fibras longitudinales de la duramadre⁷⁵.

En cuanto a los factores protectores, se ha demostrado que previene la aparición de cefalea post-punción el uso de agujas de menor calibre y la orientación del bisel paralelo a las fibras longitudinales de la duramadre⁷⁷. La reinsertación del estilete antes de retirar la aguja y el uso de agujas espinales atraumáticas en lugar de cortantes también parecen disminuir el riesgo de aparición de esta complicación (Figura 5)^{78;79}.

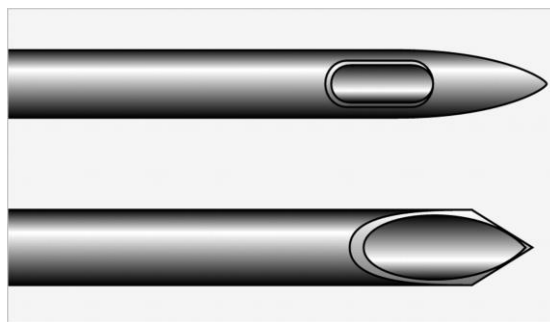


Figura 5. Aguja para PL atraumática (arriba) o estándar (abajo).

ii. Lumbalgia e irritación de las raíces nerviosas

La presencia de lumbalgia tiene lugar en más de un tercio de los pacientes sometidos a una PL debido al trauma local; el dolor suele tener una duración de varios días. Muy raramente, si la aguja traspasa el espacio subaracnoideo y lesiona el anillo fibroso, puede aparecer una hernia discal⁸⁰.

Por otro lado, la presencia de dolor de tipo eléctrico en miembros inferiores durante el procedimiento no es infrecuente (13%), debido a que la aguja contacta con una raíz nerviosa⁸¹. Sin embargo, sí es infrecuente la aparición de síntomas radiculares mantenidos en el tiempo o la lesión de una raíz nerviosa⁸².

iii. Tumor epidermoide intraespinal

La formación de un tumor epidermoide en la médula espinal es una complicación infrecuente de la PL que aparece años después de la realización del procedimiento. En la mayoría de los casos descritos, el tumor aparece en niños entre 5 y 12 años a los que se les realizó una PL en la primera infancia, aunque se ha descrito también la aparición en la edad adulta^{83;84}.

Este tumor podría estar causado por la introducción de tejido epidermoide en el conducto raquídeo durante la PL, cuando ésta se realiza sin estilete o si el estilete no se encuentra correctamente fijado⁸⁵.

iv. Complicaciones infecciosas

Las complicaciones infecciosas pueden ocurrir si no se ha realizado correctamente la desinfección de la piel o si la aguja de PL se contamina con las gotas de Pflügge del especialista que realiza el procedimiento⁸⁰.

Entre las complicaciones infecciosas relacionadas con la PL se encuentra la meningitis. La meningitis post-PL es una complicación infrecuente, que se produce fundamentalmente si hay una infección presente en el sitio de punción; por tanto, como ya hemos comentado, la presencia de infección local en la zona de punción es una contraindicación para la realización del procedimiento. También se han señalado como posibles causas de meningitis la realización de la PL con instrumentos contaminados, una mala praxis o debido a los aerosoles orofaríngeos del personal presente durante el procedimiento; es por ello que se recomienda la desinfección previa de la zona y del material, así como el uso de mascarillas por parte del personal implicado⁸⁶.

Se han descrito casos excepcionales de discitis u osteomielitis vertebral tras la realización de la PL. Muchos casos son debidos a la flora normal de la piel, como *Propionibacterium species* y *Staphylococcus coagulasa negativo*; por tanto, presumiblemente, estas complicaciones son consecuencia de la inoculación bacteriana directa dentro de la vértebra al realizar la PL⁸⁷.

v. Complicaciones hemorrágicas

La hemorragia en el espacio epidural o subdural tras la PL ocurre en el 2% de los pacientes, principalmente en aquellos con trombocitopenia, alteraciones de la coagulación o en aquellos en tratamiento con anticoagulantes^{88;89}. En todos los pacientes que desarrollan síntomas neurológicos junto con dolor lumbar tras la PL, se debe evaluar la posibilidad de aparición de un hematoma subdural, aun cuando el paciente no presente ninguna coagulopatía.

En algunos casos también se ha observado la aparición de hemorragia subaracnoidea, intraventricular o intracerebral como complicación de la PL^{89;90}.

vi. Herniación cerebral

La herniación cerebral es una complicación muy poco frecuente, pero extremadamente grave, de la PL, que se puede producir cuando el paciente presenta hipertensión craneal. Es por ello que, en pacientes con signos de hipertensión craneal, se debe realizar un TC cerebral para descartar la presencia de una masa cerebral u otras causas que puedan producir hipertensión⁸⁶.

e) Administración de quimioterapia mediante punción lumbar

No existen datos consistentes en la literatura del volumen de fármaco que se recomienda administrar mediante PL, ni del volumen de LCR que se recomienda extraer previamente a esta administración. En general, cuando se administran fármacos por vía IT, se recomienda no modificar el volumen de LCR, ya que el aumento del volumen total de LCR puede producir un aumento de la presión intracraneal con graves complicaciones. Así, antes de administrar el fármaco IT, se recomienda extraer un volumen de LCR equivalente al volumen de fármaco que se va a instilar^{4,91}.

Pui y col. indican que, para que el agente citostático se distribuya correctamente, debe ser disuelto en una cantidad de fluido de cómo mínimo 6 mL¹⁵. Las recomendaciones de la British Columbia (BC) Cancer Agency indican también como volumen de administración de fármacos por vía IT 6 mL⁹². La AHFS Drug Information indica que es habitual extraer un volumen de LCR similar al que se va a inyectar: 5–15 mL¹⁶. En general se considera que se debe extraer, en adultos, un volumen de LCR de 7 a 10 mL e instilar un volumen similar de quimioterapia intratecal⁴.

Tras la administración del fármaco, se recomienda que el paciente permanezca al menos 1 hora en decúbito supino para facilitar la penetración del agente quimioterápico en los ventrículos cerebrales⁹³.

2.2.2. RESERVORIO OMMAYA

El reservorio *Ommaya* es un dispositivo intraventricular, con forma de domo, que se coloca en el tejido subcutáneo del cuero cabelludo, provisto de un catéter

insertado en uno de los ventrículos laterales del cerebro y conectado así a la circulación del LCR (Figura 6).



Figura 6. Imagen esquemática sobre la utilización del depósito de *Ommaya* para la administración de fármacos vía intratecal

a) Indicaciones

El reservorio *Ommaya* está indicado en aquellos pacientes que van a precisar tratamientos frecuentes y prolongados del SNC y en aquellos en los que la PL supone una técnica muy difícil.

b) Procedimiento para la extracción de LCR y administración de quimioterapia intraventricular

Para la administración de quimioterapia mediante reservorio *Ommaya* es necesario, en primer lugar, llevar a cabo la desinfección de la piel con alcohol y povidona yodada. A continuación se acoplará la jeringa con los agentes citostáticos a una llave de 3 pasos y se insertará en el reservorio ventricular. Algunas fuentes recomiendan extraer gradualmente aproximadamente de 12 a 20 mL de LCR, a una velocidad de extracción no superior a 1-2 mL/min, en jeringas de un tamaño máximo de 10 mL. Tras la extracción del LCR la llave será girada para permitir la infusión de la quimioterapia. La quimioterapia será administrada a un ritmo de infusión de 1 mL/min. En algunos pacientes, particularmente aquellos con ventrículos pequeños o presión intracraneal elevada, es necesario administrar la quimioterapia muy lentamente para evitar la aparición de cefalea⁴.

A continuación, la llave volverá a ser girada y aproximadamente 10 mL de LCR de los extraídos anteriormente serán re-infundidos para limpiar la aguja y el catéter *Ommaya* tras la administración de la quimioterapia. El resto del LCR será empleado para pruebas diagnósticas de laboratorio⁴. Otras fuentes recomiendan extraer un volumen de LCR similar al volumen que se va a administrar con la quimioterapia y, tras su administración, limpiar con 3-4 mL de solución salina fisiológica⁹².

c) Complicaciones

La colocación del reservorio *Ommaya* expone al paciente a un riesgo entorno al 5 – 10% de sufrir alguna complicación, incluida hemorragia, infección y mal funcionamiento del dispositivo^{94;95}.

i. Infecciones

El riesgo de infección descrito en numerosos estudios varía del 4 al 9%, siendo los agentes causales más frecuentes microorganismos Gram positivos^{95;96}.

En caso de infección se debe tratar al paciente con antibióticos vía IV. Si no se consigue erradicar la infección, los antibióticos deben ser administrados a través del propio reservorio *Ommaya* y en el caso de fallo de ambas modalidades de tratamiento, se debe retirar el reservorio.

ii. Hemorragias intracraneales

Las hemorragias intracraneales en el post-operatorio inmediato incluyen hematomas subdurales, hemorragias intraventriculares y hemorragias subaracnoideas. La incidencia de aparición de hemorragia es del 1-2%^{95;96}, pudiendo ser fatales, y están normalmente relacionadas con otros factores de riesgo tales como trombocitopenia o tiempo de tromboplastina parcial activada elevado. El lugar de colocación del reservorio permanece vulnerable a la aparición de una hemorragia, pudiendo ocurrir incluso semanas después de la cirugía.

iii. Complicaciones asociadas a la colocación incorrecta del catéter.

La incidencia de colocación incorrecta del catéter varía del 2,7 al 12,5%^{41;95}; aunque solo en algunos casos es una complicación fatal, más de la mitad de los

casos requieren una re-intervención quirúrgica, aumentando la morbilidad asociada al reservorio *Ommaya*. Además, un posicionamiento incorrecto del reservorio, puede llevar a alteraciones neurológicas, tales como hemiparesis, convulsiones y otras anormalidades focales, que suelen ser transitorias y ocurrir en el periodo postoperatorio inmediato. En ocasiones, estas alteraciones pueden estar asociadas con los múltiples intentos realizados para canalizar el ventrículo⁹⁵.

2.2.3. PUNCION LUMBAR VERSUS RESERVORIO OMMAYA EN LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

En general la administración de quimioterapia se realiza mediante PL. Esta vía tiene algunas desventajas en comparación con la vía intraventricular:

- La administración de inyecciones lumbares repetidas es dolorosa y estresante para el paciente. La administración de anestesia local es generalmente suficiente para la realización de este procedimiento, sin embargo, a veces es necesaria la sedación profunda, principalmente en niños, lo que requerirá una evaluación continua de los parámetros cardíacos y respiratorios.
- En al menos el 10% de las PL, el líquido es inyectado o se produce una fuga dentro del espacio subdural o epidural⁹⁷.
- El flujo lento y unidireccional del LCR limita la distribución de fármacos, produciéndose concentraciones relativamente bajas y variables en el LCR ventricular⁹⁸. La concentración de fármaco en el LCR ventricular tras la administración mediante PL es solo una décima parte de las alcanzadas con la administración intraventricular de una dosis de fármaco equivalente⁹⁹. Además, diversos estudios han demostrado que la distribución en los ventrículos cerebrales de fármacos administrados mediante PL está influenciada por la posición corporal tras la punción, pudiendo producirse una disminución de la concentración mayor de 10 veces si el paciente no permanece tumbado durante 1 hora tras la administración⁹³. La administración intraventricular permite una distribución más homogénea del fármaco en el espacio subaracnoideo¹⁹.

- La presencia prolongada de fármaco en el canal espinal potencia su absorción a través del plexo venoso vertebral a la circulación sistémica¹⁰⁰.

Sin embargo, la colocación del reservorio *Ommaya* presenta los riesgos inherentes al acto quirúrgico, además de aumentar el riesgo de sufrir una infección.

Por todo ello, la vía intraventricular se recomienda, siempre que sea posible, para el tratamiento de la carcinomatosis leptomeníngea; mientras que la PL es la vía de administración recomendada, en la profilaxis de afectación neoplásica del SNC, en leucemias y linfomas de alto riesgo.

2.3. Características generales de las preparaciones para administración por vía intratecal

Los fármacos destinados a la administración por vía cerebroespinal deben reunir una serie de requisitos en cuanto a su formulación y preparación, muy acordes con las características del LCR (Tabla 5), debido a que el tejido nervioso es especialmente sensible a cualquier agresión física o química. Diversos autores han sugerido que la toxicidad de la administración de fármacos por vía IT está relacionada con determinadas características de las soluciones administradas como son el pH, el grado de ionización o la presencia de agentes antibacterianos¹⁰¹. En términos generales, las soluciones administradas por vía IT deberán ser^{91;102}:

a) Estériles y apirógenas

Las preparaciones para uso IT se elaboran mediante procedimientos que aseguren su esterilidad y que eviten, en la medida de lo posible, la presencia de agentes contaminantes y de pirógenos, así como el crecimiento de microorganismos. Se deben elaborar en cabinas de flujo laminar horizontal o vertical, en función del tipo de preparado.

b) Límpidas

La limpidez es la ausencia de partículas en suspensión detectables por control óptico. En el proceso de preparación de la mezcla IT pueden generarse partículas que pueden introducirse en la solución en el momento de la preparación, por lo que deben tomarse precauciones para evitar la presencia de partículas visibles y minimizar el número de aquellas que no son visibles. Para asegurar que

la solución intratecal se encuentra libre de partículas sólidas, se aconseja realizar una filtración a través de un filtro de membrana con tamaño de poro de 0,22 micras. Estos filtros, además, se considera que son esterilizantes pues retienen a las bacterias (aunque no a los virus y pirógenos).

c) Isoosmóticas con el LCR

La osmolaridad se define como la concentración molecular de todas las partículas osmóticamente activas contenidas en una solución. De forma general, se recomienda en la preparación de soluciones inyectables que sean isoosmóticas con los fluidos biológicos, ya que mejorará la tolerancia de la preparación. De este modo, las preparaciones para inyección intratecal deberían tener una osmolaridad próxima a la del LCR: 292–297 mOsm/L^{91;102}.

d) pH próximo al del LCR

El pH es un coeficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución acuosa. El pH del LCR es aproximadamente de 7,3. Aunque el LCR tiene poder tampón y puede tolerar la administración de inyectables con valores de pH alejados del fisiológico, la administración de mezclas intratecales con pH muy desviado de la neutralidad puede producir dolor, inflamación y lesiones en los tejidos y endotelios, pudiendo, por tanto, aumentar la toxicidad de la mezcla intratecal. A pesar de esto, el rango de pH recomendado para la administración intratecal no está claramente establecido. Por ejemplo, la AHFS Drug Information 2008 recomienda un rango de pH de 4 a 8¹⁶. Durante unos años, en Estados Unidos, estuvo comercializada la solución de Elliott B, un vehículo indicado para la administración intratecal de metotrexato y citarabina; esta solución es comparable con el LCR en cuanto a osmolaridad, pH, composición electrolítica y contenido en glucosa (Tabla 6).

e) Sin conservantes

La mayoría de las formulaciones multidosis comúnmente usadas contienen conservantes, como pueden ser alcohol bencílico y metilparabenes o propilparabenes. Está ampliamente aceptado, en anestesia, que no se deben administrar epiduralmente fármacos que contengan conservantes, debido al riesgo de que se produzcan reacciones anafilácticas y neurotoxicidad. Igualmente, se considera en la práctica habitual que todos los fármacos administrados por vía IT deben estar libres de conservantes¹⁰³.

La administración de preparaciones IT con alcohol bencílico aumenta la incidencia de neurotoxicidad. Existen eventos adversos notificados, tales como paraparesis, desmielinización de las raíces nerviosas y fibrosis de la cola de caballo¹⁰⁴. Hahn y col. describieron la aparición de paraplejía flácida a los 10 minutos de la inyección IT de 100 mg de ARA-C diluida en agua bacteriostática conteniendo 1,5% de alcohol bencílico, en un hombre de 64 años¹⁰⁵. Otro caso, de neurotoxicidad atribuida presumiblemente a la administración IT de alcohol bencílico, tuvo lugar en un niño de 3 años que desarrolló una crisis apnéica tras la administración IT de hidrocortisona conteniendo alcohol bencílico como conservante¹⁰³.

No se han descrito eventos adversos resultantes de la administración IT de soluciones con parabenos, pero si se han descrito casos de reacciones anafilácticas tras su administración intravenosa. En un ensayo fase I, realizado sobre 12 voluntarios sanos a los que se les administró una única inyección IT de neostigmina con metilparabenos y propilparabenos, no se observó ningún efecto neurológico de dicha administración durante el periodo de seguimiento de un mes¹⁰⁶. Pero no existen estudios disponibles fase II o III de la administración IT de soluciones con parabenos, así, aunque el estudio preliminar sugiera que la inyección IT de parabenos es segura, debido a los escasos datos y los riesgos potenciales serios, la inyección intratecal de productos conteniendo conservantes no está recomendada¹⁰³.

PARÁMETRO	LCR NORMAL	ELLIOTT B
Glucosa	50 – 80 mg/dL	80 mg/dL
Cloruros	116 – 122 mEq/L	132 mEq/L
Sodio	117 – 137 mEq/L	149 mEq/L
Potasio	2,3 – 4,6 mEq/L	4 mEq/L
Calcio	2,2 mEq/L	2,7 mEq/L
Magnesio	2,2 mEq/L	2,2 mEq/L
Fosforo	1,2-2,1 mg/dL	2,3 mg/dL
Osmolaridad	292 – 297 mOsm/L	288 mOsm/L
pH	7,31	6 – 7,5

Tabla 6. Comparación entre la solución de Elliott B y el LCR.

2.4. Fármacos utilizados en quimioterapia intratecal

Los fármacos más utilizados clásicamente para administración intratecal, en patologías neoplásicas en general y hematológicas en particular, han sido el metotrexato, la citarabina y los glucocorticoides^{1;10;11;25;41}. Más recientemente se han introducido formulaciones liposomales de citarabina¹⁰⁷ e, incluso, se han utilizado anticuerpos monoclonales administrados por esta vía: en particular rituximab en linfoma¹⁰⁸ y trastuzumab en metástasis cerebrales de cáncer de mama HER2+¹⁹.

2.4.1. METOTREXATO

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que inhibe su conversión en ácido tetrahidrofólico, ya que el compuesto tiene una mayor afinidad por la enzima dihidrofolato reductasa que el sustrato natural, el ácido fólico. Como consecuencia, se inhiben la síntesis de ADN y la neoformación celular. El metotrexato es específico de la fase S. Los tejidos de proliferación activa como las células malignas, la médula ósea, las células fetales, el epitelio y la mucosa bucal e intestinal suelen ser más sensibles al metotrexato.

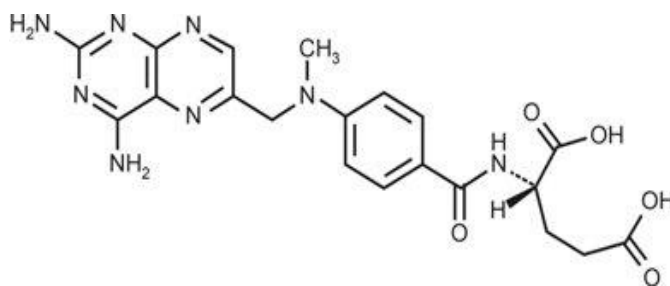


Figura 7. Metotrexato.

a) Farmacocinética de metotrexato en LCR

Bleyer y col. describen como la eliminación de MTX del LCR, tras la administración intralumbar de una dosis única de 12 mg/m², está caracterizada por una curva bifásica, con una vida media de eliminación inicial de 4.5 horas y una vida media final de 14 horas¹⁰⁹. Las concentraciones medias de MTX alcanzadas en el LCR lumbar fueron >10 µmol/L a las 6 horas, >1 µmol/L a las 24 horas (concentración citotóxica mínima del fármaco)¹¹⁰ y de 0,1 µmol/L a las 48 horas. La concentración de MTX ventricular fue variable, siendo aproximadamente el 10% de la lumbar. El volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,48 L¹⁰⁹.

En comparación con la administración por PL, la administración intraventricular consigue una concentración ventricular de MTX menos variable y consistentemente mayor. Así, Shapiro y col., tras la administración de una dosis única de MTX de 6,25 mg/m², describen una concentración máxima en el LCR ventricular mayor de 200 µmol/L, con un descenso a 0,2 µmol/L a las 48 horas. En el LCR lumbar, se detectó metotrexato después de 1 hora de su administración intraventricular y la concentración en LCR lumbar fue superior a la del LCR ventricular tras 4 horas de la administración⁹⁹.

Tanto tras la administración por vía lumbar como por vía intraventricular, el MTX intratecal difunde lentamente a la circulación sistémica, por ello persisten niveles de 0,01 µmol/L en sangre el doble de tiempo que tras la administración de la misma dosis de MTX por vía IV⁹⁹.

b) Dosis

La dosis óptima de MTX a administrar por vía IT no ha sido claramente establecida; lo que sí ha sido demostrado es que el cálculo de la dosis basado en el peso o la superficie corporal es inapropiado, ya que se observó que la administración de dosis de MTX IT en función de la superficie corporal aumentaba la neurotoxicidad en adolescentes y adultos al alcanzar unas concentraciones de MTX muy elevadas en LCR^{8;111}.

Existe un rápido incremento del volumen de LCR durante los primeros años de vida, siendo en niños a partir de los 3 años de edad equivalente al de los adultos (Figura 8). La concentración de MTX en LCR depende del volumen de

distribución, no existe un transporte activo desde el LCR a la sangre y el MTX no se metaboliza en el LCR; podemos deducir pues que su eliminación depende principalmente del flujo del LCR, por lo que el cálculo de la dosis de MTX se realizará en función de la edad⁸.

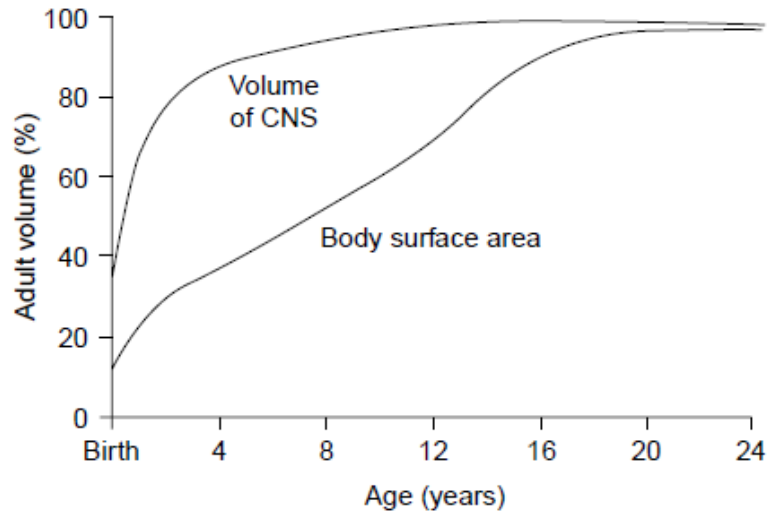


Figura 8. Volumen de LCR comparado con la superficie corporal, en función de la edad.

La dosis de MTX IT utilizada en los diferentes estudios varía generalmente desde 10 mg hasta 15mg, siendo inferior en pacientes menores de 2 años (Tabla 7).

Estudio	Patología	Indicación	Edad	Dosis MTX
Bleyer y col. ¹¹¹	Hemopatías malignas	Profilaxis y tratamiento	< 1 año	6 mg
			1 – 2 años	8 mg
			2 – 3 años	10 mg
			≥ 3 años	12 mg
Kim et al. ¹¹²	Tumor sólido	Tratamiento	≥ 18 años	15 mg
Kantarjian y col. ⁹	LAL	Profilaxis	≥ 18 años	12 mg
Cortes y col. ¹²	LAL	Profilaxis	≥ 18 años	12 mg
Matloub y col. ¹⁰	LAL	Profilaxis	< 2 años	8 mg
			2 – 3 años	10 mg
			≥ 3 años	12 mg
Mahoney y col. ¹¹³	LAL-B	Profilaxis	< 2 años	8 mg
			2 – 3 años	10 mg
			≥ 3 años	12 mg
Siegal y col. ¹¹⁴	Tumor sólido y linfoma	Tratamiento	≥ 18 años	12 mg
Kiewe y col. ¹¹⁵	Linfoma primario SNC	Tratamiento	≥ 18 años	15 mg
Omura y col. ¹¹⁶	LAL	Profilaxis	≥ 18 años	10 mg/m ²
AHFS Drug Information ¹⁶	LAL	Profilaxis y tratamiento	< 1 año	6 mg
			1 – 2 años	8 mg
			2 – 3 años	10 mg
			≥ 3 años	12 mg
Hill y col. ³⁶	LAL	Profilaxis	< 1 año	7.5 mg
			< 2 años	10 mg
			≥ 3 años	12.5 mg
Franklin y col. ¹	Hemopatías malignas	Profilaxis	1 – 2 años	8 mg
			2 – 3 años	10 mg
			3 – 8 años	12 mg
			≥ 9 años	15 mg

Tabla 7. Dosis de MTX IT utilizadas en diferentes estudios.

c) Toxicidad

La neurotoxicidad inducida por la administración de MTX puede ser una complicación clínica importante.

La administración de MTX vía IT puede producir neurotoxicidad aguda, subaguda y a largo plazo, que se puede manifestar como:

- Meningitis aséptica o aracnoiditis química: es el efecto neurotóxico más común de la administración IT de MTX^{117;118}. Aproximadamente aparece en el 10% de los pacientes, pero se han descrito incidencias incluso del 50%. Los síntomas característicos incluyen: cefalea, rigidez de nuca, dolor lumbar, náuseas, vómitos, fiebre y letargo. Los síntomas comienzan a las 2–4 horas de la inyección y pueden durar de 12 a 72 horas, siendo normalmente autolimitados, requiriendo únicamente tratamiento sintomático. Un análisis del LCR desvelará la presencia de pleocitosis con un elevado contenido de proteínas, pero los cultivos microbiológicos serán negativos¹¹⁷. La administración concomitante de hidrocortisona IT o corticoides orales puede reducir el riesgo de aparición de meningitis aséptica.
- Mielopatía transversa: se trata de una complicación infrecuente del MTX IT en la cual se produce una disfunción aislada de la medula espinal, durante horas o días, en ausencia de una lesión compresiva. Suele aparecer en pacientes tratados con irradiación craneal concomitantemente a MTX IT o que reciben inyecciones frecuentes de MTX IT. Los pacientes afectados desarrollan normalmente dolor en la pierna o dolor lumbar seguido de paraplejía, pérdida de sensibilidad y disfunción de los esfínteres. El inicio es habitualmente entre 30 minutos y 48 horas tras el tratamiento pero puede ocurrir incluso hasta 2 semanas después; en la mayoría de los casos se produce una mejoría clínica con el tiempo, aunque el grado de recuperación varía de unos pacientes a otros¹¹⁹.
- Encefalopatía subaguda: se trata de un síndrome “stroke-like” que aparece de 2 a 14 días tras la administración del fármaco, puede durar de 15 minutos a 72 horas y se resuelve espontáneamente sin secuelas. La encefalopatía subaguda se caracteriza por déficits neurológicos focales transitorios, confusión y ocasionalmente convulsiones¹¹⁸. Los estudios de neuroimagen suelen ser normales, aunque han sido descritos cambios en la RM¹²⁰; el análisis del LCR es también normal, pero el electroencefalograma puede mostrar anomalías. El riesgo de desarrollar esta neurotoxicidad subaguda se ha

cifrado en un 14% en un estudio, publicado recientemente por Bhojwani y col., donde se incluyeron 369 niños con LAL en tratamiento con HDMTX y MTX IT¹²¹. Se han propuesto numerosos mecanismos de patogénesis, incluyendo toxicidad de homocisteína, homeostasis alterada de folatos y/o daños neuronales directos. Además de por la administración de MTX IT, esta encefalopatía se puede producir por la administración semanal o quincenal de HDMTX o tratamiento oral prolongado.

- Leucoencefalopatía: se trata de un empeoramiento gradual de la función cognitiva que aparece meses o años tras la administración del MTX, está asociada con espasticidad de miembros inferiores, demencia o coma. Su aparición es más frecuente tras 6 meses de tratamiento y cuando la dosis acumulada de MTX IT excede los 140 mg¹²², siendo mayor el riesgo en pacientes que reciben concomitantemente irradiación craneal o HDMTX¹²³. La administración de MTX intraventricular mediante un reservorio *Ommaya* puede causar leucoencefalopatía, incluso a dosis convencionales, si existe un bloqueo del regreso del fármaco desde el sistema ventricular; por tanto, en pacientes con metástasis leptomeníngeas es muy importante realizar un estudio del flujo del LCR antes de la administración del MTX IT¹²².

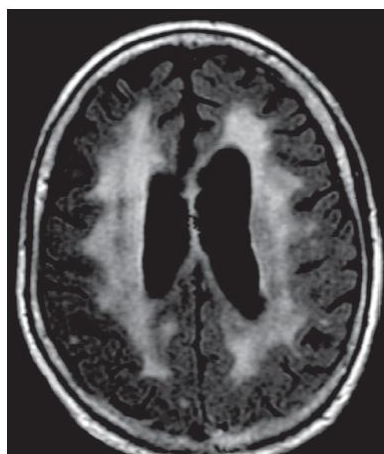


Figura 9. RM cerebral de mujer mayor con LNH primario en SNC que desarrolla leucoencefalopatía tras quimioterapia.

La aparición de encefalopatía aguda y de leucoencefalopatía se puede producir también como consecuencia de la administración de MTX IV a altas dosis⁴³. El riesgo de neurotoxicidad por la administración de MTX IV está influenciado por la eliminación del fármaco tras su administración, el uso de ácido

folínico de rescate, la co-administración de otros fármacos antineoplásicos y determinados factores farmacogenómicos¹²⁴.

La administración accidental de una sobredosis de MTX IT es una emergencia médica y es necesario realizar una rápida actuación si se produce. Si la sobredosis es leve (< 100 mg de MTX) se puede resolver realizando un drenaje lumbar del LCR, pero si la dosis administrada es mayor de 100 mg este procedimiento por sí sólo no es adecuado^{125;126}. La administración IT de folinato cálcico produce neurotoxicidad grave, por lo tanto está contraindicada¹²⁷. Sin embargo, la administración IT de carboxipeptidasa G2 ha demostrado ser un antídoto efectivo:

- O'Marcaigh y col. describen la administración IT de 2000 unidades de carboxipeptidasa, tras una sobredosis accidental de 600 mg de MTX, consiguiendo una disminución de la concentración de MTX en LCR de más de 2 logaritmos¹²⁶.
- Widemann y col. ilustraron el caso de siete pacientes a los que se administraron accidentalmente de 155 a 600 mg de MTX IT. Todos los pacientes fueron tratados con 200 unidades de carboxipeptidasa G2, en cuatro de los siete pacientes se insertó un catéter ventricular y se realizó una perfusión intraventricular para eliminar el MTX mediante renovación del LCR ¹²⁸. La concentración de MTX en el LCR fue reducida en un 99% en todos los pacientes.

También se recomienda, en el caso de sobredosis, administrar glucocorticoides sistémicos para minimizar la aracnoiditis química y la administración IV de folinato cálcico para prevenir la toxicidad sistémica.

En cuanto a los mecanismos por los que el MTX provoca neurotoxicidad no se conocen bien, siendo posiblemente multifactoriales. En los últimos años se han propuesto diferentes teorías para explicar esta toxicidad por MTX:

- La primera teoría hace referencia al efecto antimetabolito del MTX que inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR); como consecuencia se altera la síntesis de macromoléculas esenciales, incluyendo proteínas y lípidos de la mielina, lo que provoca inhibición en el recambio de la mielina y, como consecuencia, la leucoencefalopatía¹²⁹.

- Por otra parte, la inhibición de la DHFR lleva a la deficiencia de S-adenosilmetionina, molécula importante para mantener la mielina, lo que causa desmielinización¹³⁰.
- Se ha informado de que la inhibición de la DHFR también conlleva un déficit de folato y carbamida, hecho que causa un aumento en los niveles de homocisteína, la cual tiene un efecto tóxico directo en el endotelio vascular¹³¹.
- Finalmente, el MTX promueve la liberación de adenosina en los fibroblastos y células endoteliales vasculares; los niveles aumentados de adenosina dilatan los vasos sanguíneos cerebrales, modifican la liberación pre y post-sináptica de neurotransmisores y pueden disminuir la conexión neuronal, por lo que también la adenosina puede relacionarse con la fisiopatología de la toxicidad neurológica por MTX¹³¹.

Se hace así evidente que las manifestaciones clínicas relacionadas con la neurotoxicidad por MTX dependen de una compleja relación entre las dosis de quimioterapia, el tiempo de exposición y la base genética del paciente.

2.4.2. CITARABINA

La citarabina, un análogo nucleosídico de la pirimidina, es un fármaco antineoplásico que inhibe la síntesis de ADN, al inhibir competitivamente la ADN polimerasa, produciéndose una terminación prematura de la cadena de ADN.

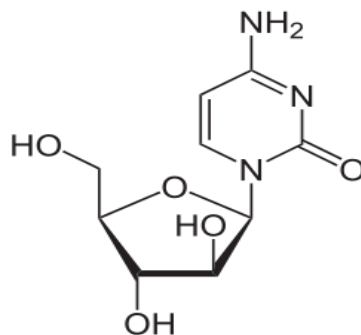


Figura 10. Citarabina.

a) Farmacocinética de citarabina en LCR

Como otros fármacos antineoplásicos, la concentración citotóxica de ARA-C varía en función de la línea celular, la fase celular en que se encuentren y el tiempo de exposición al fármaco de las células, considerándose la concentración de ARA-C con actividad citotóxica entre 0,4 y 10 $\mu\text{mol/L}$ ¹³².

Zimm y col. inyectaron intraventricularmente una dosis única de ARA-C de 30 mg a siete pacientes con meningitis leucémica en remisión completa, tras la inyección se alcanzó una concentración máxima de ARA-C en LCR ventricular > 2000 $\mu\text{mol/L}$ y se mantuvo una concentración > 1 $\mu\text{mol/L}$ durante al menos 24 horas. La cinética de eliminación de ARA-C en LCR fue bifásica, con una vida media de eliminación inicial de 1 hora (rango: 0,5–1,5) y una vida media final de 3,4 horas (rango: 2,5–4,4). Se estimaron diferentes parámetros farmacocinéticos, entre ellos el aclaramiento desde LCR y el volumen de distribución, que fueron de 0,42 mL/min (rango: 0,22–0,69) y 55 mL (rango: 32-89), respectivamente¹³².

El ARA-C administrado IV es rápidamente eliminado del plasma mediante la enzima citidina desaminasa que metaboliza el ARA-C a uracil-arabinosido (ARA-U); sin embargo, en LCR la concentración del enzima es insignificante, no teniendo lugar prácticamente esta vía de metabolización¹³³. Además el aclaramiento de ARA-C de LCR (0,42 mL/min) es un valor similar a la velocidad de formación y reabsorción del LCR (0,35 mL/min), sugiriendo que la eliminación de ARA-C del LCR es debida al flujo de éste. El ARA-C tiende a eliminarse más lentamente del LCR que del plasma, siendo el aclaramiento 8 veces menor en LCR¹³⁴.

b) Dosis

La citarabina IT ha sido utilizada para el tratamiento y la prevención de la meningitis neoplásica, aunque en menor proporción que el MTX. No existe tampoco una dosis claramente establecida, debiéndose dosificar también en función de la edad en lugar de la superficie corporal (Tabla 8).

Estudio	Patología	Indicación	Edad	Dosis ARA-C
Katarjian y col. ⁹	LAL	Profilaxis	≥ 18 años	100 mg
Cortes y col. ¹²	LAL	Profilaxis	≥ 18 años	100 mg
Esteva y col. ¹³⁵	Cáncer de mama	Tratamiento	≥ 18 años	100 mg
Fulton y col. ¹³⁶	Tumor sólido	Tratamiento	≥ 18 años	20 mg
Fleischhack y col. ¹³⁷	Hemopatías malignas	Profilaxis y tratamiento	< 1 año	20 mg
			< 2 años	26 mg
			< 3 años	34 mg
			≥ 3 años	40 mg
Franklin y col. ¹	Hemopatías malignas	Profilaxis	<1 año	20 mg
			1 – 2 años	30 mg
			2 – 3 años	50 mg
			≥ 3 años	70 mg

Tabla 8. Dosis de ARA-C IT utilizadas en diferentes estudios.

c) Toxicidad

La administración de ARA-C IT puede causar una mielopatía transversa como la descrita con el MTX, aunque es poco frecuente¹³⁸. Otros efectos adversos neurotóxicos, que aparecen con muy poca frecuencia, son meningitis aséptica, cefalea, encefalopatía y convulsiones.

Además de las complicaciones neurológicas asociadas a la administración de ARA-C IT, con la administración de ARA-C IV a altas dosis ($\geq 3 \text{ g/m}^2$ cada 12 horas) se ha descrito la aparición de un síndrome cerebeloso agudo en el 10–25% de los pacientes¹³⁹. Se desconoce su patogénesis, la gravedad de los síntomas varía desde ataxia leve hasta incapacidad para sentarse o andar sin ayuda. En algunos pacientes, el síndrome se resuelve espontáneamente, pero es permanente en otros. No existe un tratamiento específico, aunque se debe detener inmediatamente la administración de ARA-C. La administración de dosis altas de

ARA-C puede ocasionar también, aunque con escasa frecuencia, neuropatías periféricas¹³⁸.

2.4.3. CITARABINA LIPOSOMAL

Para permitir una menor frecuencia de administración de ARA-C IT se ha desarrollado una formulación liposomal de ARA-C (Depocyte®); se trata de una formulación de liberación controlada de la citarabina acuosa que es encapsulada en unas partículas esféricas y multivesiculares llamadas DepoFoam®¹⁴⁰, presentando una vida media de eliminación en LCR más prolongada. Tras la inyección IT, las partículas liposomales que contienen el ARA-C se degradan y los lípidos entran en la vías metabólicas normales del organismo.

La eficacia de la citarabina liposomal IT ha sido demostrada en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en pacientes con meningitis neoplásica asociada a linfoma y tumores sólidos, frente a citarabina convencional y metotrexato, respectivamente, aunque no se observó un aumento de la supervivencia en el segundo estudio¹⁹.

a) Farmacocinética

La formulación liposomal de ARA-C cambia drásticamente las propiedades farmacocinéticas del fármaco.

Con la administración por vía intratecal de DepoCyte® en los pacientes, tanto por punción lumbar como por vía intraventricular, se observaron picos de citarabina libre a las 5 horas tanto en los ventrículos como en el saco lumbar. Estos picos fueron seguidos por un perfil de eliminación bifásico, que consistía en una disminución inicial abrupta y una disminución subsiguiente más lenta, con una vida media de fase terminal comprendida entre 100 y 263 horas, para un intervalo de dosis comprendido entre 12,5 mg y 75 mg¹⁴⁰.

En 2007, Phuphanich y col. estudiaron la farmacocinética de Depocyte® mediante la administración de 2 dosis, con un intervalo entre ambas de 14 días, por vía intraventricular o intralumbar a 8 pacientes, tomando muestras a diferentes tiempos hasta 14 días tras la administración. La concentración de ARA-C libre y encapsulada en el LCR ventricular y lumbar varió de 0.01 a 1500 µmol/l y fue detectable durante 14 días post-dosis. La exposición sistémica a la citarabina se consideró despreciable¹⁰⁷.

b) Dosis

La indicación aprobada por la agencia española del medicamento para Depocyte® es el tratamiento de la meningitis linfomatosa. La dosis recomendada es de 50 mg administrados vía IT y el intervalo posológico varía en función de la fase de tratamiento:

- Tratamiento de inducción: 50 mg administrados cada 14 días, en un total de 2 dosis.
- Tratamiento de consolidación: 50 mg administrados cada 14 días, en un total de 3 dosis seguidas por una dosis adicional de 50 mg a los 28 días.
- Tratamiento de mantenimiento: 50 mg, administrados cada 28 días, en un total de 4 dosis.

c) Toxicidad

La toxicidad de citarabina liposomal IT, principalmente cuando se administra asociada a otros fármacos que atraviesan la BHE, es relativamente elevada.

- En el centro para el tratamiento del cáncer M.D. Anderson¹⁴¹, llevaron a cabo una experiencia en adultos diagnosticados de LAL y tratados con el régimen hiper-CVAD, que incluye dosis altas intravenosas de MTX y ARA-C, junto con citarabina liposomal. La introducción de citarabina liposomal IT, se asoció con un mayor porcentaje de neurotoxicidad (16%) incluyendo encefalopatía, síndrome del pie equino, convulsiones y *pseudotumor cerebri*. Concluyeron que la neurotoxicidad severa podía ser debida a la administración concomitante de citarabina liposomal y fármacos que atraviesan la BHE o de radioterapia.
- En el ensayo clínico aleatorizado comparando la formulación de ARA-C liposomal frente a la convencional, llevado a cabo por Glantz en 1999, la mayoría de los efectos adversos fueron transitorios. El único efecto que ocurrió en más del 10% de los ciclos de tratamiento fue cefalea, la cual fue más frecuente en el brazo de citarabina liposomal que en el de la convencional (27% vs. 2%). La aracnoiditis química apareció en el 22% de los pacientes tratados con citarabina liposomal frente al 13% de los tratados con la formulación convencional¹⁴². Para disminuir la incidencia de

aracnoiditis se recomienda tratar al paciente con dexametasona durante 5 días, comenzando el tratamiento el mismo día de la inyección de citarabina liposomal.

2.4.4. GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) sintéticos actúan en el ciclo celular en dos fases. En una fase inicial, se unen con receptores hormono-específicos en el citoplasma de las células leucémicas o linfomatosas y alteran la expresión de genes específicos. Si la exposición a GC es prolongada, se produce una segunda fase citolítica con activación de endonucleasas y fragmentación de cromatina. De este modo, los GC producen una marcada linfopenia y pueden también eliminar las células leucémicas y linfomatosas en humanos¹³⁷.

a) Farmacocinética de glucocorticoides en LCR

A pesar del elevado uso de los GC, su farmacocinética en el SNC en humanos no está claramente documentada.

La penetración en LCR de dexametasona y prednisolona ha sido evaluada tras la administración intravenosa e intraventricular en un modelo primate no humano. Tras la administración intraventricular, ambos GC difunden rápidamente fuera del LCR. El aclaramiento de prednisolona desde el LCR fue de 0,10 mL/min y el de dexametasona de 0,19 mL/min; ambos aclaramientos son mayores que la velocidad del flujo de LCR en estos primates (0,034 mL/min). Tras la administración IV, la distribución de ambos fármacos en el LCR fue baja, debido principalmente a la alta unión a proteínas plasmáticas (UPP) (aproximadamente 90% UPP con prednisolona y 70% UPP con dexametasona). Así, la mayor concentración de dexametasona libre en plasma resultó en una mayor penetración en LCR. Además prednisolona demostró tener una vida media más corta en LCR que dexametasona¹⁴³.

b) Dosis

Los GC IT son usados principalmente en combinación con ARA-C y MTX como veremos detenidamente más adelante. Además del objetivo de aumentar la efectividad de la terapia IT, la administración de GC junto con ARA-C o MTX se utiliza también para reducir la incidencia de irritación meníngea¹⁰³.

Sackmann y col. en 1983 usaron metotrexato 12 mg/m² (dosis máxima=15 mg) y dexametasona 14 mg/m² IT¹⁴⁴. En 1995, Gómez-Almaguer administró dexametasona IT 5 mg/m² diluido en 5 mL de suero fisiológico junto con MTX y ARA-C en 8 pacientes con LAL e infiltración leucémica del SNC, reduciéndose el recuento celular en el LCR tras la administración de la quimioterapia intratecal combinada en todos los pacientes¹⁴⁵. El protocolo Burkimab-13, utilizado ampliamente en España para el tratamiento del linfoma de Burkitt en pacientes adultos, indica para la profilaxis y tratamiento de la infiltración del SNC, el uso combinado de MTX 15 mg junto con ARA-C 40 mg y dexametasona 4 mg¹⁴⁶.

El International Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group^{147;148} utiliza en los protocolos de tratamiento de LAL en niños como corticoide para administración IT, la prednisolona, recomendando dosis que varían en función de la edad: < 1 año : 6 mg, 1 año: 8 mg, 2 años: 10 mg y ≥ 3 años: 12 mg. Así, el BFM study group recomienda como profilaxis y tratamiento de la infiltración meníngea en LAL el uso de prednisolona junto con MTX y ARA-C.

El grupo GIMEMA también ha utilizado, en el tratamiento de la LAL en pacientes de 12 a 60 años, MTX 12 mg junto con metilprednisolona IT 40 mg, y administran un total de 16 dosis¹⁴⁹. La dosis de metilprednisolona 40 mg en pacientes adultos con LAL también ha sido utilizada junto con MTX 15 mg y ARA-C 40 mg por el French LALA Group^{150;151}.

Sin embargo, el grupo PETHEMA indica el uso de hidrocortisona (HC), siendo por tanto el corticoide más utilizado en nuestro medio para administración IT junto con ARA-C y MTX. La dosificación de hidrocortisona para administración IT también se recomienda realizarla en función de la edad. La dosis de HC varía según los diferentes autores^{1;10;100;113}, encontrándose en un rango de:

- Niños menores de 1 año: 6 – 15 mg.
- Niños de 1 a 2 años: 8 – 15 mg.
- Niños de 2 a 3 años: 10 - 20 mg.

- Niños mayores de 3 años y adultos: 12 – 25 mg.

c) Toxicidad

No existen estudios controlados sobre la toxicidad de la administración IT de GC aislados; de hecho, el uso de GC IT junto con MTX y ARA-C se asocia a una disminución de la incidencia de aracnoiditis química.

Nelson y col. realizaron una revisión de la literatura publicada sobre el uso de metilprednisolona intraespinal durante 23 años, habiendo sido reportados casos de meningitis aséptica, aracnoiditis toraco-lumbar, mielopatía y convulsiones tras su administración¹⁵².

En el estudio dirigido por Hitchins, en el que se administraba hidrocortisona IT previa a la administración de quimioterapia IT, se observaron dos reacciones inusuales en dos pacientes, que experimentaron cefalea, vómitos y confusión, ambos tras la administración intraventricular mediante un reservorio *Ommaya*. Los síntomas desaparecieron espontáneamente a las pocas horas de la administración. Al retratar a ambos pacientes con hidrocortisona IT sufrieron de nuevo la misma reacción, eliminado la administración de hidrocortisona IT del resto de administraciones de quimioterapia IT, no apareciendo más esta reacción cuando se administraba sólo la quimioterapia. Los autores no encontraron una explicación a estas reacciones¹⁵³.

La aparición de efectos adversos psiquiátricos, debidos al uso de corticoides intratecales sí ha sido ampliamente descrita, variando desde síndromes depresivos a psicosis¹⁵⁴.

2.4.5. OTROS

2.4.5.1. Tiotepa

La tiotepa es una azaridina y actúa como un agente alquilante polifuncional. Es altamente liposoluble, difunde rápidamente fuera del SNC, siendo su vida media la más corta de los fármacos quimioterápicos usados por vía IT. La infusión intraventricular de 1 mg de tiotepa da lugar a un pico de concentración en LCR de

100 µg/mL, disminuyendo a 10 µg/mL tras una hora, y el fármaco es completamente eliminado del LCR a las 4 horas¹⁵⁵.

La administración IT de tiotepa presenta, en general, una buena tolerancia, produciéndose infrecuentemente mielopatía y en ocasiones mielosupresión sistémica¹⁵⁶. A pesar de ello, se usa con poca frecuencia por vía IT para el tratamiento de la meningitis leucémica, tumores malignos primarios del SNC y afectación del SNC en tumores sólidos refractarios a MTX y/o ARA-C o en aquellos donde se ha producido una leucoencefalopatía por MTX. Se han descrito pautas de administración con dosis de 10 a 15 mg dos veces por semana o en tres días consecutivos semanal o mensualmente¹³⁷.

2.4.5.2. Mercaptopurina

La mercaptopurina es un tiol-sustituido derivado de purina. Es un profármaco que debe ser convertido intracelularmente al ribonucleótido activo, el cual inhibe la síntesis de novo de purinas.

Adamson y col. realizaron un ensayo fase I/II de la administración IT de 10 mg de mercaptopurina dos veces a la semana durante 4 semanas, en pacientes con meningitis leucémica crónica, sin observarse neurotoxicidad y alcanzándose la remisión completa en 4 de los 9 pacientes incluidos. A pesar de este estudio, el uso IT de mercaptopurina es muy limitado¹⁵⁷.

2.4.5.3. Etopósido

El etopósido (VP-16) es un inhibidor de la topoisomerasa II, activo frente a varios tipos de cáncer, incluyendo tumores hematológicos (linfomas, leucemias) y tumores sólidos. La administración en LCR de VP-16 ha sido usada para tratar la meningitis neoplásica en pequeños ensayos clínicos, con aceptable toxicidad, pero escasa eficacia¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Chamberlain y col., en 2006, publicaron los resultados de un ensayo fase II con 27 pacientes con meningitis neoplásica debida a tumor sólido o linfoma¹⁵⁹. A estos pacientes se les administraron 0,5 mg de VP-16 IT durante 5 días consecutivos cada 2 semanas durante un total de 8 semanas (20 dosis). Los pacientes respondedores siguieron recibiendo VP-16 IT durante 5 días cada 4

semanas. De los 19 pacientes que completaron la fase de inducción, siete pacientes experimentaron una respuesta citológica y continuaron la fase de mantenimiento. La mediana de supervivencia fue de 10 semanas y se observó supervivencia libre de progresión de la enfermedad neurológica a los 6 meses en 3 de los 27 pacientes. El efecto adverso observado fue una aracnoiditis transitoria que apareció dentro de 1-5 días de la terapia con VP-16.

2.4.5.4. Rituximab

Rituximab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, es un tratamiento efectivo para el LNH de células B. Más del 90% de las células del LNH de células B y el linfoma primario en SNC expresan el marcador CD20, pero no lo expresa el tejido cerebral sano.

Rubenstein y col. llevaron a cabo un ensayo fase I en 10 pacientes con LNH de células B y linfoma primario en SNC con meningitis neoplásica, a los que se les administró rituximab a través de un reservorio *Ommaya*, semanalmente en la primera semana de estudio y bisemanalmente durante 4 semanas¹⁰⁸. Los pacientes habían recibido previamente tratamiento con poliquimioterapia intensiva. Las dosis de rituximab administradas fueron de 10 mg, 25 mg y 50 mg, apareciendo efectos tóxicos con la dosis de 50 mg (hipertensión, náuseas, vómitos y diplopía). La mediana de supervivencia fue de 21 semanas, seis pacientes experimentaron respuesta meníngea y dos de los tres pacientes con enfermedad intraocular experimentaron respuesta intraocular.

La combinación de citarabina liposomal junto con rituximab IT fue probada en 14 pacientes con linfoma y meningitis neoplásica recurrente por Chamberlain y col.¹⁶¹. Se le administró a cada paciente un régimen de inducción consistente en 25 mg de rituximab IT dos veces por semana y citarabina liposomal cada 14 días, durante 4 semanas. Se realizó una fase de mantenimiento consistente en 50 mg de citarabina liposomal y dos dosis de rituximab 25 mg administradas en la misma semana, cada 4 semanas, hasta progresión de la enfermedad. Después del régimen de inducción 10 pacientes experimentaron respuesta neurológica parcial y respuesta citológica completa y recibieron la terapia de mantenimiento. La probabilidad de supervivencia a los 6 meses fue del 29% y los efectos tóxicos fueron moderados y esperados, probablemente debidos a la citarabina liposomal.

2.4.5.5. Trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido hacia el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER 2), que es altamente efectivo en el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de dicho receptor. A pesar de su eficacia, los pacientes tratados con trastuzumab y quimioterapia experimentan una incidencia de metástasis en SNC que varían del 28% al 42% ¹⁹.

Stemmler y col. estudiaron la relación entre la concentración plasmática y en LCR de trastuzumab administrado por vía IV, observando que era 300 o 400 veces menor en LCR que en plasma. En presencia de inflamación meníngea o radiación craneal las concentraciones de trastuzumab en LCR aumentaban, aunque seguían siendo 1/76 y 1/49 de la plasmática y no lograba efecto terapéutico ¹⁶².

Diversos investigadores han probado la administración de trastuzumab IT solo o incluso en combinación con tiotepa o metotrexato IT, en pacientes con cáncer de mama y meningitis neoplásica, con dosis de trastuzumab IT que varían de 12,5 mg a 25 mg, semanalmente o cada 3 semanas; con estas pautas se han registrado respuestas a nivel del LCR e incluso aumento de la supervivencia, sin efectos tóxicos ¹⁶³⁻¹⁶⁵.

3. QUIMIOTERAPIA INTRATECAL COMBINADA: TERAPIA TRIPLE INTRATECAL

El uso de QT IT combinada es una consecuencia lógica, ya que está demostrado que el uso de QT sistémica combinada aumenta la efectividad cuando se compara con la administración de agentes antineoplásicos de forma individual¹¹. Así, la mayoría de los grupos de investigación abogan por el uso de la terapia triple intratecal que consiste en administrar de forma combinada metotrexato, citarabina y un glucocorticoide, usándose frecuentemente hidrocortisona. El uso de estos tres agentes combinados podría tener un beneficio aditivo o sinérgico para la profilaxis y el tratamiento de la meningitis neoplásica.

En España, el uso de quimioterapia TIT para la profilaxis y tratamiento de la afectación leucémica del SNC y en determinados LNH es la práctica más extendida, debido a que es el tratamiento indicado en los protocolos de tratamiento promovidos por el grupo PETHEMA (Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías

Malignas)¹⁶⁶ y por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)¹⁶⁷.

3.1. Eficacia de la Terapia Triple Intratecal

3.1.1. TERAPIA TRIPLE INTRATECAL VERSUS METOTREXATO INTRATECAL

El MTX ha sido el fármaco quimioterápico estándar para administración vía IT. El Southwest Oncology Group fue el primero, en 1977, en realizar una comparación aleatorizada del uso de TIT con MTX más hidrocortisona IT en pacientes pediátricos con meningitis leucémica activa¹¹. Se obtuvo una eficacia comparable entre ambas terapias. A raíz de este estudio, algunas instituciones y grupos de trabajo iniciaron el uso de quimioterapia TIT, mientras otras continuaron con MTX solo.

En 1987, Hitchins y col. aleatorizaron de forma prospectiva a 44 pacientes, con tumor sólido (93%) o linfoma (7%) y meningitis neoplásica, a ser tratados con MTX o MTX y ARA-C; a 32 pacientes se les administró previamente HC también por vía IT. La tasa de respuesta con MTX en monoterapia fue mayor que con la combinación, pero sin observarse diferencia estadísticamente significativa (61% vs 45%, $p > 0.10$). La hidrocortisona IT fue administrada con la misma frecuencia en ambos grupos (18 pacientes vs 14 pacientes) y los resultados globales no cambiaban cuando se ajustaban por este factor. Estos autores concluyeron que el uso de MTX junto con ARA-C no ofrece ninguna ventaja sobre el MTX solo¹⁵³, si bien cabe destacar que no se incluyeron pacientes con leucemia aguda y pocos con linfoma.

El Children's Oncology Group desarrolló el ensayo clínico CCG-1952, para evaluar la diferencia de eficacia entre la administración IT de MTX sólo o TIT¹⁰. Su objetivo fue evaluar si la diferencia en el tratamiento IT podía justificar los resultados de recaídas en SNC del 6-8% obtenidos con los protocolos previos usados por el grupo, con MTX IT en monoterapia, frente al 3% descrito por el grupo POG (Pediatric Oncology Group), que incluía en sus protocolos el tratamiento TIT¹⁶⁸. Se randomizaron niños con LAL de riesgo estándar a recibir MTX sólo (n=1018) o TIT (MTX, ARA-C e HC, n=1009) como profilaxis de la afectación leucémica en SNC. Comparado con MTX IT, la TIT redujo significativamente el riesgo de recaída en SNC (3,4% \pm 1,0% vs. 5,9% \pm 1,2%, $p=0,004$); sin embargo, la

supervivencia libre de enfermedad a los 6 años fue equivalente entre los dos grupos de tratamiento ($80,7\% \pm 1,9\%$ vs. $8,5\% \pm 1,8\%$, $p=0,30$) y estuvo relacionado con una disminución significativa de la supervivencia global (supervivencia a los 6 años: TIT $90,3\%$ vs. MTX IT $94,4\%$; $p=0,01$). La disminución en la supervivencia global fue debida a un mayor número de recaídas a nivel testicular y medular. Este fenómeno se ha explicado en base a que la citología del LCR puede ser un indicador más sensible de recaída que el aspirado de médula ósea, porque los blastos son detectables en LCR cuando existen más de 10^5 linfoblastos pero no hasta más de 10^9 en el espacio medular. Diversos autores han sugerido que la detección de una recaída aislada en SNC no sea tal, sino que ya exista enfermedad subclínica en médula ósea al momento del diagnóstico de la recaída en SNC. Así, un posible efecto del uso de TIT en este estudio podría ser un retraso en la detección de la recaída de la enfermedad. De este modo, aun establecida la superioridad de la TIT en la prevención de recurrencias en SNC, es necesario el uso de tratamiento sistémico más intensivo que el que se utilizó en este estudio para prevenir recaídas medulares y testiculares¹⁶⁹.

3.1.2. TERAPIA TRIPLE INTRATECAL VERSUS CITARABINA INTRATECAL

En un ensayo multicéntrico en LMA, publicado en 2010 por Rubnitz y col., los 32 primeros pacientes incluidos en el ensayo fueron tratados con ARA-C IT en monoterapia; de ellos, tres pacientes experimentaron una recaída aislada en el SNC. Debido a estos resultados, el protocolo fue modificado para sustituir ARA-C IT por TIT, y solo uno de los siguientes 184 pacientes sufrió una recaída en el SNC. Con este cambio de tratamiento IT se disminuyó la incidencia acumulada a los 3 años de recaída en el SNC del $9,4\% \pm 5,3\%$ al $0,6\% \pm 0,6\%$ ($p=0,0007$). Aunque estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que sólo se produjeron 4 casos de recaída aislada en el SNC en la cohorte completa, apuntan claramente a una mayor eficacia del tratamiento IT combinado¹⁷⁰.

No se han publicado comparaciones directas del uso de citarabina liposomal, vía IT, frente a la triple terapia intratecal.

3.2. Toxicidad de la Terapia Triple Intratecal

Existe poca información de la toxicidad atribuible al tratamiento IT en sus diversas modalidades y resulta difícil la atribución directa de las reacciones adversas descritas, ya que el tratamiento IT suele administrarse combinado con tratamiento parenteral que, en muchas ocasiones, incluye fármacos que también atraviesan la BHE.

- Sullivan y col. en 1977, en su estudio aleatorizado comparando el uso de quimioterapia TIT con el de metotrexato junto con hidrocortisona, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los efectos tóxicos presentados en ambos grupos. Un paciente tratado con terapia TIT sufrió un cuadro de cuadriplejía y afasia transitoria durante la fase de inducción y no continuó en el estudio. En ninguno de los pacientes tratados con terapia TIT (n=48) apareció un cuadro caracterizado por cefalea, fiebre, náuseas y vómitos; mientras que este cuadro si tuvo lugar en 4 de los 43 niños tratados con metotrexato e hidrocortisona. Tres pacientes de los tratados con MTX e hidrocortisona experimentaron convulsiones, mientras que en el grupo de la TIT no aparecieron en ningún paciente. Los autores de este estudio, aunque consideraron llamativa la presencia de estas toxicidades descritas en el grupo tratado solo con dos fármacos IT, no le encontraron explicación¹¹.
- Hitchins y col. no observaron diferencias en los efectos adversos entre MTX sólo o en combinación con ARA-C, siendo el efecto adverso más común la aparición de náuseas y vómitos (45%)¹⁵³.
- Al uso de hidrocortisona IT se le atribuye una disminución de los efectos adversos producidos por otros fármacos administrados por la misma vía. En un estudio elaborado en Japón en 1975, el 12% de los pacientes en tratamiento con MTX e hidrocortisona IT experimentaron efectos adversos neurológicos, frente al 60% y 66% de los que recibieron MTX IT sólo y MTX asociado a ARA-C IT, respectivamente¹⁷¹. Este hallazgo se considera confirmado por los resultados de Sullivan y col. quienes describen, en un estudio publicado en 1977, la aparición de un cuadro de efectos adversos caracterizado por cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, solo en el 4,4% de los niños tratados con terapia IT conteniendo hidrocortisona¹¹; estos resultados contrastan con los descritos anteriormente por el mismo grupo de investigación donde este cuadro apareció en el 38% de los niños tratados con MTX IT en monoterapia¹⁷².

- En el estudio llevado a cabo por Matloub y col., donde se comparaba MTX IT solo *versus* terapia TIT, el 6,3% de los pacientes aleatorizados experimentaron toxicidad en el SNC de grado 3 o 4: 5,8% con MTX IT y 6,7% en aquellos con TIT, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre la toxicidad relacionada con ambas terapias. La neurotoxicidad incluyó episodios de convulsiones (n=23), hemiplejias (n=19), ataxia grave (n=9), parálisis facial (n=4), síndrome "Guillain-Barre-like" (n=3), entre otras. La mayoría de los episodios se resolvieron rápidamente sin dejar secuelas. En algunos pacientes se evidenció la presencia de leucoencefalopatía tras la realización de una resonancia magnética nuclear. Diez pacientes no recibieron más terapia IT tras la aparición de la neurotoxicidad y el resto recibió ácido fólico 10 mg, 36 o 48 horas después de las siguientes inyecciones IT¹⁰.
- Recientemente, Bhojwani y col. evaluaron la neurotoxicidad inducida por MTX en pacientes pediátricos tratados simultáneamente con MTX IV y TIT. Catorce de los 369 pacientes tratados (3,8%) desarrollaron eventos neurotóxicos subagudos: 7 pacientes presentaron convulsiones, 6 síntomas "stroke-like" y 1 ataxia. Todos los eventos tuvieron corta duración, excepto el episodio de ataxia que tuvo una duración de 4 semanas¹²¹. De estos pacientes, a los 12 que se les realizó una prueba de imagen presentaban leucoencefalopatía.

Así, los datos disponibles sugieren que los efectos adversos de la TIT no difieren cualitativamente de los que ocurren con MTX y ARA-C IT, descritos anteriormente¹, y de los riesgos asociados a la propia técnica de administración (PL o intraventricular). Los más comunes consisten en cefalea, náuseas, vómitos y fiebre; se presentan de una forma menos común efectos adversos más graves, tales como aracnoiditis química, pérdida de visión y leucoencefalopatía²⁰.

Sí coinciden, la mayoría de los autores, en que el uso de la TIT tiene un efecto beneficioso sobre el perfil de eventos adversos, ya que el riesgo de aparición de irritación meníngea, descrito con la administración IT de MTX y ARA-C en monoterapia, disminuye al administrar concomitantemente un corticoide IT¹⁷³.

3.3. Características de la Terapia Triple Intratecal

Para definir inequívocamente la terapia intratecal, deberían conocerse no solo los fármacos y dosis administradas, sino también la forma de preparación y administración. Aspectos tales como el volumen y tipo de disolvente utilizado, las

características de la solución en cuanto a pH y osmolaridad, la técnica de punción, el volumen de LCR extraído previamente a la administración, etc., son factores poco conocidos y que pueden diferir notablemente entre distintos grupos de trabajo, condicionando probablemente los resultados.

3.3.1. DOSIS

Al igual que con la administración IT de los fármacos en monoterapia, la dosis de TIT a administrar no se encuentra claramente definida. Sí existe unanimidad en que la dosis debe calcularse en función de la edad y no de la superficie corporal.

Las dosis de MTX, ARA-C e HC utilizadas en diferentes estudios se muestran en la Tabla 9.

3.3.2. TIPO Y VOLUMEN DE DISOLVENTE

Además de la falta de homogeneidad en las dosis, el disolvente utilizado y el volumen de administración no se describen en prácticamente ningún estudio.

De los estudios citados en la Tabla 9, sólo Liu y col.¹⁷⁶ y Lin y col.¹⁷⁸ describieron el volumen utilizado, que varió en función de la edad y fue en ambos estudios: < 1 año 6 mL, 1–2 años 8 mL, 2–3 años 10 mL y > 3 años 12 mL. Lin y col.¹⁷⁸ indicaron que habían utilizado un volumen de dilución adecuado para aumentar la eficacia de la terapia TIT.

Sullivan y col. en su estudio comparando la eficacia y toxicidad de la terapia triple intratecal con metotrexato e hidrocortisona, sí indicaron que el diluyente utilizado para la preparación fue la solución de Elliott B, aunque no se indicó el volumen de dilución¹¹.

Sullivan y col. refieren en su estudio que la administración de los 3 fármacos vía IT fue secuencial, administrando primero MTX, luego HC y por último ARA-C¹¹. Esta descripción de la administración secuencial es excepcional, ya que en la mayoría de los estudios no se describe si la administración se realiza con la mezcla total en una sola jeringa o en jeringas separadas para cada agente y, en este caso, en que orden se realiza la administración.

Estudio	Edad	Dosis MTX (mg)	Dosis ARA-C (mg)	Dosis HC (mg)
Storring y col. ¹⁷⁴	>18 años	12	40	15
Matloub y col. ¹⁰	< 2 años	8	16	8
	2 – 3 años	10	20	10
	3 -8 años	12	24	12
	> 8 años	15	30	15
Rivera y col. ¹⁷⁵	≥ 3 años	12	36	24
Mahoney y col. ¹¹³	1 año	8	16	8
	2 años	10	20	10
	≥ 3–8 años	12	24	12
	≥ 9 años	15	30	15
Liu y col. ¹⁷⁶	< 1 año	6	12	6
	1 – 2 años	8	16	8
	2 – 3 años	10	20	10
	> 3 años	12	24	12
Ruggiero y col. ¹⁰⁰	< 2 años	8	16	8
	< 3 años	10	20	10
	≥ 3 años	12	24	12
Franklin y col. ¹	≤1 año	7.5	15	7.5
	1 – 2 años	8	16	8
	2 – 3 años	10	20	10
	3 – 8 años	12	24	12
	≥ 9 años	15	30	15
Tomizawa y col. ¹⁷⁷	< 2 años	7.5	15	15
	< 3 años	10	20	20
	≥ 3 años	12.5	25	25
Lin et al. ¹⁷⁸	< 1 año	6	12	18
	1 – 2 años	8	16	24
	2 – 3 años	10	20	30
	> 3 años	12	24	36

Tabla 9. Dosis de metotrexato, citarabina e hidrocortisona en función de la edad, en diversos estudios.

Actualmente, la tendencia mas aceptada es a realizar la mezcla de los tres componentes en una sola jeringa, ya que de esta forma se facilita la administración IT, se evitan manipulaciones (conexiones y desconexiones del catéter) con lo que se reduce el riesgo de contaminación accidental durante la administración.

En el protocolo pediátrico LAL SEHOP/PETHEMA 2013, activado recientemente, se describe por primera vez en un documento de estas características la forma de preparación y administración del tratamiento IT. Se indica que se deben administrar los 3 citostáticos en la misma jeringuilla y que para la reconstitución de citarabina e hidrocortisona siempre se utilizará agua bidestilada, estéril, apirógena y sin conservantes, completando el volumen con solución de cloruro sódico al 0,9%. Los volúmenes indicados en función de la edad se muestran en la Tabla 10. Este protocolo recomienda un pH de la mezcla de aproximadamente 7,3 y una osmolaridad de 300 mOsm/L²⁸.

Edad del paciente	12- 23 meses	24 – 35 meses	> 35 meses
MTX sin conservantes (25 mg/mL)	8 mg (0,32 mL)	10 mg (0,4 mL)	12 mg (0,48 mL)
ARA-C sin conservantes (100 mg/mL)	16 mg (0,32 mL)	20 mg (0,4 mL)	30 mg (0,6 mL)
HIDROCORTISONA (100 mg/mL)	10 mg 0,1 mL	15 mg 0,15 mL	20 mg 0,2 mL
BICARBONATO SÓDICO 1 M	0,18 mL	0,36 mL	0,54 mL
SUERO FISIOLÓGICO	c.s.p. 3 mL	c.s.p. 5 mL	c.s.p. 5 mL

Abreviaturas: ARA-C: citarabina; c.s.p.: cantidad suficiente para; MTX: metotrexato.

Tabla 10. Preparación Mezcla Triple Intratecal Protocolo LAL SEHOP/PETHEMA 2013.

3.3.3. ESTABILIDAD DE LA MEZCLA TRIPLE INTRATECAL

Un aspecto importante a considerar, cuando se utilizan mezclas de fármacos, es que se debe garantizar la estabilidad fisico-química de la mezcla resultante. Los estudios de estabilidad de mezclas triple intratecales son un tanto escasos, habiéndose realizado la mayoría en la solución de Elliott B; esta solución, no comercializada actualmente, está indicada para la administración IT de MTX y ARA-C, ya que posee características comparables con el LCR en cuanto a pH, composición electrolítica, contenido en glucosa y osmolaridad (Tabla 6)¹⁷. Además, la hidrocortisona utilizada en estos estudios ha sido hidrocortisona sodio succinato, mientras que en España la sal disponible ha sido la hidrocortisona fosfato sódico.

Las características de los estudios realizados se muestran en la Tabla 11.

Los estudios de estabilidad de mezclas TIT, con corticoides, diferentes a la hidrocortisona, son prácticamente inexistentes.

Así en el protocolo Burkimab-13¹⁴⁶, donde se indica el uso de TIT con metotrexato, citarabina y dexametasona, se recomienda administrar la dexametasona en una jeringa separada de metotrexato y citarabina por la falta de evidencia sobre la estabilidad de dexametasona cuando se mezcla con ARA-C y MTX. El mismo protocolo recomienda si se prefiere administrar la quimioterapia IT en una sola jeringa, sustituir la dexametasona por hidrocortisona.

En 2012, D'Hondt y col., llevaron a cabo un estudio de estabilidad de ARA-C, MTX y metilprednisolona en suero fisiológico 0,9% durante 48 horas. Concluyeron que la mezcla era estable hasta 12 horas cuando se conservaba a 5°C y protegida de la luz¹⁷⁹. No existen estudios de estabilidad de mezclas TIT con dexametasona como corticoide.

Estudio	Fármacos	Condiciones	Diluyente	Tiempo	Conclusión
Cradock y col. ¹⁰¹	MTX, ARA-C e HC sin mezclar	22°C y 30° C	EB SF RL	168 h	MTX y ARA-C estables 7 días a 22 °C y 30°C. HC estable 72 h en RL y SF, y 24 h en EB.
Zhang y col. ¹⁸	MTX, ARA-C e HC sin mezclar	4° C y 23°C	EB	48 h	MTX y ARA-C estables 48 h a 4° C y 23°C. HC estable 48 h a 4°C y 24 h a 23°C.
Trissel y col. ¹⁷	MTX y ARA-C con o sin HC.	4° C y 23°C	EB	48 h	Mezclas estables 48 h a 4°C y 23°C
Cheung y col. ¹⁸⁰	MTX, ARA-C e HC.	25°C	EB SF RL SG	24 h	Meclas estables en todos los diluyentes más de 24 horas, excepto HC en EBa 1.25 mg/mL.

Abreviaturas: ARA-C: citarabina, EB: solución de Elliott B, h: horas, HC: hidrocortisona, MTX: metotrexato, RL: ringer lactato, SF: suero fisiológico 0.9%, SG: suero glucosado 5%.

Tabla 11. Resumen de los estudios de estabilidad de metotrexato, citarabina e hidrocortisona para administración IT.

3.4. Terapia Triple Intratecal en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Como hemos visto, a pesar del que el uso de la TIT está ampliamente aceptado y extendido, existe una gran problemática derivada de la falta de información sobre la dosis, volumen, modo de administración, etc. Por ello, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca se decidió elaborar un protocolo unificado, para estandarizar la forma de preparación (Información detallada apartado 2.7 de material y métodos) y administración de la terapia triple intratecal (Información detallada apartado 2.8 de material y métodos).

- Las dosis de MTX, ARA-C e HC se extrajeron de los protocolos PETHEMA.
- El volumen a administrar se definió en función de la bibliografía encontrada, donde se recomienda, en general, un volumen no inferior a 6 mL para que el fármaco se distribuya uniformemente²³, y varió en función de la edad, recomendándose de 6–8 mL en adultos, 2–3 mL en recién nacidos y lactantes pequeños y 5–8mL en niños mayores.
- Se siguieron las recomendaciones de preparación de los fármacos administrados por vía IT que, como hemos descrito en el apartado 2.3, deben ser estériles, apirógenos, sin conservantes y con osmolaridad y pH cercano al rango fisiológico del LCR⁹¹. Se realizó una revisión de los excipientes de los fármacos a utilizar para comprobar la ausencia de conservantes.
- La preparación se lleva a cabo en campana de flujo laminar vertical, siguiendo los estándares recomendados para la preparación de fármacos antineoplásicos y realizando el filtrado final de la mezcla a través de un filtro de 0,22 micras.
- En cuanto al pH y la osmolaridad, ante la inexistencia en el mercado europeo de una solución equivalente a la de Elliott B, se buscó conseguir una preparación para administración IT con características parecidas al LCR con los disolventes disponibles. Así, se utilizó suero fisiológico como disolvente, ya que su osmolaridad teórica es aproximadamente de 308 mOsm/L, y para conseguir un pH cercano al del LCR se llevó a cabo un ajuste con bicarbonato sódico, en el rango de 7–7.5. La composición de las preparaciones estandarizadas obtenidas se muestra en la Tabla 12.
- Dada la inexistencia de datos de estabilidad de la mezcla de metotrexato sódico, ARA-C e hidrocortisona fosfato sódico en nuestras condiciones de preparación, se recomendaba el uso inmediato tras su preparación.
- Con este protocolo del HCUVA, también se intenta estandarizar la técnica de administración de citostáticos intratecales en pacientes con enfermedades neoplásicas mediante PL o reservorio *Ommaya* en régimen terapéutico o de profilaxis, en aspectos como el volumen de LCR a extraer antes de la administración o la forma correcta de llevar a cabo la administración.
-

Edad del paciente	TIT3 (>3 años y adultos)	TIT2 2-3 años	TIT1 (1-2 años)	TIT0 (< 1 año)
METOTREXATO	12 mg	10 mg	8 mg	5 mg
CITARABINA	30 mg	20 mg	16 mg	16 mg
HIDROCORTISONA	20 mg	15 mg	10 mg	10 mg
BICARBONATO SÓDICO 1M	0,18 mL	0,15 mL	0,1 mL	0,1 mL
SUERO FISIOLÓGICO	c.s.p. 8 mL	c.s.p. 6 mL	c.s.p. 4 mL	c.s.p. 4 mL

Tabla 12. Dosis y volumen de TIT estándar en función de la edad según el protocolo del HCUVA.

- Con este protocolo del HCUVA, también se intenta estandarizar la técnica de administración de citostáticos intratecales en pacientes con enfermedades neoplásicas mediante PL o reservorio *Ommaya* en régimen terapéutico o de profilaxis, en aspectos como el volumen de LCR a extraer antes de la administración o la forma correcta de llevar a cabo la administración.

III. JUSTIFICACIÓN

III. JUSTIFICACIÓN

La heterogeneidad en la práctica clínica y la ausencia de datos bibliográficos perfectamente definidos sobre la dosis, volumen, forma de preparación y administración de la TIT, motivó la estandarización de las mezclas TIT utilizadas en el tratamiento y la profilaxis de la meningitis neoplásica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, en un esfuerzo dirigido a mejorar la asistencia a los pacientes.

Aunque la eficacia de la TIT ha sido demostrada en diversos estudios²³ su perfil de efectos adversos no ha sido ampliamente estudiado. Diversos autores mantienen que la toxicidad de la TIT, además de la inherente a los fármacos administrados, está influenciada por características de la mezcla de fármacos como son el pH, la osmolaridad y el volumen administrado^{101;181}. Este hecho hizo que consideráramos la necesidad de realizar un seguimiento de la toxicidad relacionada con la administración protocolizada de las mezclas estandarizadas de terapia triple intratecal.

Por último, la ausencia de estudios publicados de estabilidad de la mezcla TIT en nuestras condiciones de preparación, aconseja la realización de un estudio de estabilidad, como condición indispensable para garantizar la optimización del proceso.

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRIMARIOS

- 1.1** Estudiar la estabilidad fisicoquímica, en condiciones de uso, de cuatro mezclas estandarizadas TIT conservadas a temperatura ambiente (25°C) y en refrigeración (2-8°C).
- 1.2** Evaluar la toxicidad asociada a la administración de tratamiento triple intratecal, con metotrexato, citarabina e hidrocortisona, en condiciones protocolizadas, para el tratamiento o la prevención de la infiltración de células neoplásicas en el SNC en pacientes adultos y pediátricos.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 2.1** Describir las características del procedimiento de administración de quimioterapia TIT y valorar el nivel de concordancia con el protocolo establecido.
- 2.2** Estudiar la relación de la toxicidad con determinadas características de la población.
- 2.3** Estudiar la relación de la toxicidad con determinadas características del tratamiento con quimioterapia triple intratecal y de su administración.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLE INTRATECALES

1.1. Material

1.1.1. MATERIAL FUNGIBLE

- Jeringa de 20 mL BD Luer-Lock™®.
- Jeringa de 60 mL Pousee-Jeringues Penta® 60 LL.
- Jeringa de 1 mL Luer-Slip Nipro®.
- Guantes Protexis™ Cardinal Health®.
- Aguja con filtro Extra-Spike®.
- Micropipetas de varias capacidades Biohit Proline®.
- Puntas para micropipetas de varias capacidades Daslab®.
- Matraces Erlenmeyer de varias capacidades.
- Frascos de cristal topacio 50 mL.
- Vasos de precipitados de varias capacidades.
- Viales con tapón para autoinyector 2 mL Labbox®.
- Microtubo Eppendorf 2 mL Natural®.
- Tubos Falcon de polipropileno de 15 mL Lab-Fox®.
- Microespatula de Selecta®.
- Bandeja de pesada.
- Guantes de Nitrilo Naturflex®.
- Gradillas Azlon® 8 x 16.

1.1.2. PRODUCTOS Y REACTIVOS

- Metotrexato 50mg/2mL vial Pfizer® (Lote: HN16D/Cad: 02-2015).
- Citarabina 100 mg vial Pfizer® (Lote: 2380072/Cad: 02-2017).
- Actocortina (hidrocortisona fosfato sódico) 100 mg vial Takeda® (Lote: 1346311/Cad: 10-2018).
- API o Agua estéril para inyectables 20 mL Braun® (Lote: 13464406/Cad: 10-2016).
- SF o Suero Fisiológico 0,9% de diversos laboratorios: Fleboflex 50 mL Grifols® (Lote: J-0018/Cad: 01-2016), Miniplástico 10 mL Braun® (Lote: 13491403/Cad: 11-2016), Vitulia® (Lote: 12473402/Cad: 10-2017).
- Bicarbonato Sódico 8.4% 1 M 10 mL Braun® (Lote: H03/Cad:09-2016)
- Agua 2.5 L Sigma-Aldrich® (Lote: BCBH4122V).
- Acetonitrilo CHROMASOLV Sigma-Aldrich® (Lote: SZBA0445)
- Ammonium acetate Fluka Analytical Sigma-Aldrich® (Lote: 001410322, Pureza ≥98%).
- SDS Ultapure Applichen Panreac® (Lote: 2X007642, Pureza: 99%).
- Nipasol (Lote: L12120082-OF-150208/Cad: 07-2014/Análisis: BA-20771).
- Ácido acético glacial 100% Merck® (Lote: K23614063).
- Solución pH-metro pH 7 Labprocess® (Lote: E302/01/Cad: 27-07-15).
- Solución pH-metro pH 4 Labprocess® (Lote: E312/01/Cad: 31-07-15).

1.1.3. APARATAJE

- Campana de Flujo Laminar Vertical Telstar BIO-II-B®.
- Agitador de tubos Heidolph REAX 2000®.
- Gasómetro ABL835 FLEX, de Radiometer®.

- Osmómetro Advanced Modelo 2020, de Advanced Instruments®.
- pH-metro Basic 20 Crison®.
- Agitador magnético SBS A-06.
- Refrigerador Electrolux® modelo ER3818C.
- Congelador Revco®.
- Balanza analítica Mettler Toledo® AB135-S/FACT.
- HPLC Jasco® modelo LC-NET II/ADC compuesto por:
 - Detector UV modelo UV-1575.
 - HPLC Pump modelo PU-1585.
 - Sampler modelo AS-950.
 - Jasco quaternary gradient unit modelo LG-2080-04.
 - 3-Line Degasser modelo DG-1580-53.

1.1.4. SOFTWARE INFORMÁTICO

- Software informático HPLC: JASCO ChromPass.
- Microsoft Office Word 2007.
- Microsoft Office Excel 2007.
- IBM SPSS Statistics 20.

1.2. Preparación de las mezclas triple intratecales estandarizadas

Se preparó un volumen total de 48 mL de cada una de las 4 mezclas TIT (Tabla 12). La preparación se llevó a cabo en una cabina de flujo laminar vertical, y se procedió de la siguiente manera:

- Se prepararon soluciones estándares de citarabina y de hidrocortisona a concentración de 33,3 mg/mL, mediante la reconstitución de viales de citarabina 100 mg e hidrocortisona 100 mg con 1,5 mL de API más 1,5 mL de SF y 3 mL de API, respectivamente.
- Se adicionaron los volúmenes correspondientes de metotrexato 25 mg/mL, bicarbonato sódico 1 M y suero fisiológico 0,9% para la preparación de las cuatro mezclas intratecales en cuatro jeringas de 60 mL hasta un volumen total de 48 mL.
- El volumen se dividió en 2 alícuotas, A y B, de 24 mL:
 - Alícuota A: Se dividió en 2 alícuotas de 12 mL cada una en frascos de cristal topacio.
 - Alícuota B: Se re-dosificó en 42 jeringas de 1 mL adicionando en cada jeringa 0,4 mL.

1.3. Conservación y muestreo de las mezclas triple intratecales

1.3.1. ALICUOTA A

Las 2 alícuotas resultantes de la división de la alícuota A se conservaron en diferentes condiciones; una de ellas protegida de la luz y bajo refrigeración (2-8°C) y la otra protegida de la luz y a temperatura ambiente (25°C).

Estas muestras se utilizaron para medir la concentración de metotrexato, citarabina e hidrocortisona en las mezclas preparadas a temperatura ambiente y bajo refrigeración a los tiempos: 0, 3, 6, 9, 12, 24 horas y 2, 3, 4, 5 y 7 días. Para llevar a cabo esta mediciones, se cogieron 3 muestras mediante una micropipeta de 0,35 mL en tubos Eppendorf, de la mezcla conservada a 25°C y de la conservada a 2-8°C, a lo tiempos indicados y se conservaron a -80°C hasta su posterior análisis.

1.3.2. ALICUOTA B

Esta alícuota se utilizó para la medida del pH y osmolaridad (21 jeringas para la medida del pH y 21 para la de la osmolaridad).

De las 42 jeringas obtenidas con la dosificación de cada una de las cuatro mezclas triple intratecales, 20 fueron conservadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz, y 20 fueron conservadas bajo refrigeración y protegidas de la luz. Las jeringas restantes fueron utilizadas inmediatamente tras su preparación para la medida del pH y la osmolaridad. Las siguientes mediciones se llevaron a cabo a las 3, 6, 9, 12, 24 horas y 2, 3, 4, 5 y 7 días.

1.4. Determinación de la concentración de metotrexato, citarabina e hidrocortisona

1.4.1. TÉCNICA ANALÍTICA

La determinación de la concentración de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona sodio fosfato se llevó a cabo por triplicado a cada tiempo, mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), utilizando el método descrito por Cheung y col.¹⁸⁰ modificado.

El procesamiento de las muestras fue el que se detalla a continuación: se preparó una mezcla de 15 µl de cada muestra a analizar con 50 µl de estándar interno (nipasol) y 935 µl de suero salino 0,9%, para obtener un volumen total de 1000 µl, de la cual se inyectaban 50 µl.

En cuanto a las condiciones cromatográficas, se llevó a cabo mediante elución en gradiente, siendo la composición de la fase móvil inicial de un 90% de acetato amónico 25 mM (pH= 3,7) y dodecilsulfato sódico 9 mM y un 10% de acetonitrilo en agua; y la final de 70% de acetato amónico 25 mM (pH= 3,7) y dodecilsulfato sódico 9 mM y un 30% de acetonitrilo en agua (Tabla 13).

Tiempo (minutos)	% Fase A ^a	% Fase B ^b
0.00	90	10
20.00	70	30
20.10	70	30
22.00	90	10
22.10	90	10
25.00	90	10

^aFase A: Acetato amónico 25 mM a pH=3.7 y 9 mM de Doecilsulfato sódico.

^bFase B: Acetonitrilo

Tabla 13. Composición de la Fase Móvil a lo largo del tiempo de análisis cromatográfico.

La separación se llevó a cabo utilizando una columna ULTRABASE 5 µm de 250 mm x 4,6 mm, 100 Å de tamaño de partícula; una precolumna de ODS (C18) TECNOKROMA, termostatazando todo el sistema a una temperatura de 20°C. La velocidad de flujo fue de 1 mL/min, alcanzándose una presión de 20.0 MPa. Para la detección, se utilizó un detector ultravioleta a una longitud de onda de 240 nm, un volumen de inyección de 50 µl y el tiempo de recorrido fue de 25 minutos.

1.4.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA

La validación del método de la técnica fue realizada según dictan las guías internacionales para técnicas analíticas¹⁸².

Las curvas de calibrado se prepararon con 9 concentraciones diferentes de metotrexato, citarabina e hidrocortisona entre 1 y 150 µg/mL para citarabina y entre 1 y 40 µg/mL para metotrexato e hidrocortisona. Las curvas estándar o patrón se obtuvieron por regresión lineal del área de los picos obtenidos frente a concentración conocida de ambos fármacos. Cada punto se estableció de un promedio de tres determinaciones. El coeficiente de correlación (r^2) fue siempre > 0,99%, la pendiente y ordenada en el origen junto con los límites de detección y cuantificación se muestran en la Tabla 14.

Parámetro de Validación	Citarabina	Metotrexato	Hidrocortisona
Rango linealidad	5-150 $\mu\text{g mL}^{-1}$	1-40 $\mu\text{g mL}^{-1}$	1-40 $\mu\text{g mL}^{-1}$
Pendiente	0,0067	0,0200	0,0128
Ordenada en el origen	0,0241	0,0120	0,0026
Coefficiente de correlación	0,9995	0,9995	0,9994
Límite de detección	2,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$	0,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$	0,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$
Límite de cuantificación	2,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$	0,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$	1,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$

Tabla 14. Parámetros de validación.

El límite de detección se estableció para la concentración más baja de fármaco que se podía detectar diferenciándola del ruido de fondo. El límite de cuantificación se ha establecido para el nivel de concentración más bajo utilizado en las curvas de calibrado y para el que la desviación estándar relativa es menor al 20%. Los valores obtenidos se muestran en la Tabla 14.

La precisión y exactitud del ensayo se evaluó expresando la desviación estándar relativa como un porcentaje del valor medio. La precisión y exactitud intra-día se evaluó mediante el análisis por triplicado, en el mismo día, de tres muestras (de citarabina, metotrexato e hidrocortisona) de tres concentraciones estándares (ARA-C: 25 $\mu\text{g/mL}$, 75 $\mu\text{g/mL}$ y 125 $\mu\text{g/mL}$; MTX e HC: 10 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$ y 30 $\mu\text{g/mL}$) usadas para las curvas de calibrado. La precisión y exactitud inter-día se estimó mediante el análisis de tres concentraciones estándar (ARA-C: 25 $\mu\text{g/mL}$, 75 $\mu\text{g/mL}$ y 125 $\mu\text{g/mL}$; MTX e HC: 10 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$ y 30 $\mu\text{g/mL}$) durante tres días consecutivos. La precisión y exactitud se expresaron como porcentaje de error relativo y porcentaje de coeficiente de variación, respectivamente. La desviación estándar relativa, para la precisión y exactitud, fue siempre menor del 15%. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 15.

Fármaco	Concentración (µg/mL)	Inter – día ^a			Intra – día ^a		
		Media± DE	%CV	%ER	Media ± DE	%CV	%ER
Citarabina	25	28,4 ± 0,7	5,87	13,2	22,9 ± 0,7	8,4	-8,4
	75	71,6 ± 1,3	4,3	-5,1	73,6 ± 1,9	5,5	-1,8
	125	133,3 ± 1,9	3,3	6,6	137,1 ± 1,2	1,9	9,7
Metotrexato	10	9,9 ± 0,9	6,7	1,3	9,3 ± 0,9	6,7	-6,5
	20	19,2 ± 0,9	3,6	-4,0	18,2 ± 0,7	3,1	-9,0
	30	30,4 ± 1,7	4,2	1,3	30,2 ± 0,7	1,8	0,7
Hidrocortisona	10	10,0 ± 0,9	8,7	-1,0	8,8 ± 0,2	2,2	-11,0
	20	21,1 ± 1,0	5,0	5,5	21,5 ± 1,5	7,5	2,5
	30	31,9 ± 1,5	4,9	6,3	31,6 ± 0,7	2,6	5,3

^a n=3

***Abreviaturas:** %CV: Porcentaje Coeficiente de Variación; %ER: Porcentaje Error relativo; SD: Desviación estándar.

Tabla 15. Resultados de precisión y exactitud inter-día e intra-día de citarabina, metotrexato e hidrocortisona.

La prueba de recuperación se realizó mediante análisis por triplicado a tres concentraciones de cada fármaco (ARA-C: 25 µg/mL, 75 µg/mL y 125 µg/mL; MTX e HC: 10 µg/mL, 20 µg/mL y 30 µg/mL). Los porcentajes de recuperación fueron obtenidos comparando los resultados analíticos de las muestras con los fármacos por separado con los de la muestra con la mezcla de los tres fármacos. Los valores medios encontrados, para todos los fármacos, se hallan comprendidos entre 85,2% y 102% (Tabla 16), de acuerdo a las normas de la International Union of Pure and Applied Chemistry¹⁸².

Fármaco	Recuperación Media ^a ± RSD (%)		
	10 µg/mL	20 µg/mL	30 µg/mL
Citarabina	100,6 ± 2,3	102,0 ± 2,6	100,9 ± 7,9
Metotrexato	85,2 ± 2,0	92,0 ± 6,3	88,1 ± 3,3
Hidrocortisona	101,8 ± 5,1	99,0 ± 2,8	95,0 ± 4,6

^a*n* = 3.

**Abreviaturas*: RSD: Desviación estándar relativa.

Tabla 16. Recuperación media de fármacos antineoplásicos a tres concentraciones.

Como se aprecia en la Figura 11, donde se muestra un cromatograma de la técnica utilizada, no existían interferencias endógenas para el mismo tiempo de retención y los picos para citarabina, metotrexato, hidrocortisona y el estándar interno se observaron perfectamente diferenciados en todo momento. Los tiempos de retención obtenidos fueron de: 4-5 minutos para citarabina, 9-10 minutos para metotrexato, 11-12 minutos para hidrocortisona y 18-19 minutos para el estándar interno (nipasol).

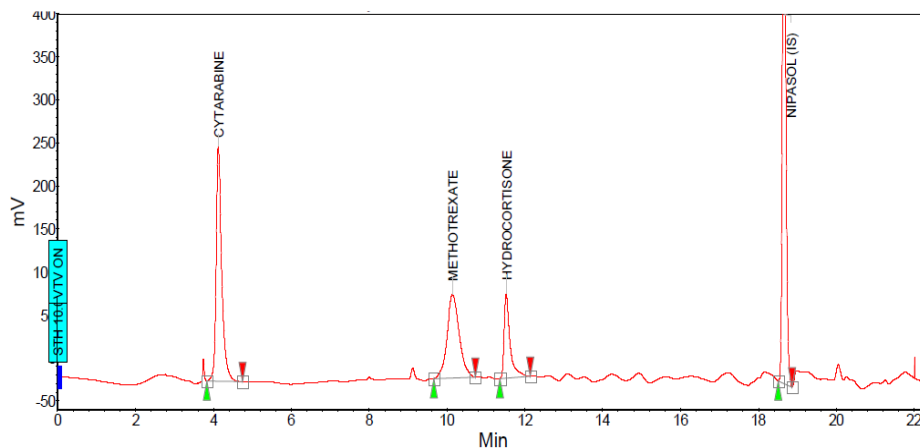


Figura 11. Cromatograma obtenido mediante HPLC para los fármacos antineoplásicos. *Concentración de los analitos en la muestra: 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para citarabina, 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para metotrexato e hidrocortisona.*

1.5. Determinación del pH y osmolaridad de las mezclas triple intratecales estandarizadas

1.5.1. DETERMINACIÓN DEL pH

La determinación del pH de las mezclas se llevó a cabo inmediatamente tras su preparación y a las 3, 6, 9, 12, 24 horas y 2, 3, 4, 5 y 7 días, mediante gasometría con el analizador ABL835 FLEX.

a) Principio de medida

El analizador realiza la determinación del pH mediante el uso de dos electrodos: un electrodo de pH y un electrodo de referencia de Ag/AgCl. El electrodo de pH tiene una membrana vítrea sensible al H^+ que se encuentra en la punta y sella la solución tampón interna. La diferencia de potencial a través de la membrana vítrea se debe a una variación en el equilibrio de cargas en la membrana. Una variación de $[\text{H}^+]$ en el electrodo de pH causa una diferencia de potencial medible entre el electrodo de pH y el electrodo de referencia.

El analizador ABL835 FLEX posee la capacidad de medir rangos de pH entre 6,3 y 8, no midiendo valores de pH fuera de este rango.

b) Procedimiento de determinación

La muestra para la medición del pH estaba contenida en una jeringa de 1 mL. Para analizar la muestra en modo jeringa el analizador ABL835 FLEX debe estar en modo preparado, describiendo a continuación el procedimiento seguido:

- Se elevará la puerta de entrada de jeringas.
- Se quitará el tapón de la jeringa y se insertará en la entrada del aparato.
- El analizador aspirará 195 µl de volumen de muestra y llevará a cabo la medición del pH.
- Cuando lo indique el analizador, retirar la jeringa y desecharla.
- El analizador elaborará un informe con el valor del pH.

1.5.2. DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD

La osmolaridad fue determinada inmediatamente tras su preparación y a las 3, 6, 9, 12, 24 horas y 2, 3, 4, 5 y 7 días mediante el Osmómetro Advanced Modelo 2020, de Advanced Instruments®.

a) Principio de medida

La Osmometría es una técnica empleada para la medida de la concentración de partículas de soluto. Para la medida de la osmolaridad, el Osmómetro Advanced Modelo 2020 usa como base la disminución del punto de congelación. Los componentes de un osmómetro basado en la disminución del punto de congelación son:

- Baño frío termostáticamente controlado, mantenido a -7°C .
- Mecanismo de agitación rápida para iniciar la congelación de la muestra.
- Sonda termistor (dispositivo para determinar la temperatura) conectada a un circuito de puente Wheatstone para medir la temperatura de la muestra.
- Diodo emisor de luz que visualiza el ciclo del tiempo de la curva de congelación y acaba en el resultado final dando un resultado numérico.

Este osmómetro determina valores de osmolaridad entre 0 y 2000 mOsm/kg de H₂O, siendo su resolución de 1 mOsm/kg de H₂O.

b) Procedimiento de determinación

Para la medición de la osmolaridad, se introducirá en un tubo para muestras un mínimo de 20 µl de la muestra, a continuación:

- Se inspeccionará visualmente la muestra para determinar si hay espacios vacíos o burbujas.
- Se colocará el tubo con la muestra en el plato giratorio del osmómetro en la abertura que se encuentra frente a la placa de evaporación, se irán colocando sucesivamente en el plato giratorio las 8 muestras que deseamos medir a cada tiempo, identificándolas correctamente.
- Iniciaremos la prueba.
- El Osmómetro Advanced Modelo 2020 analizará automáticamente las muestras que están en el plato giratorio y elaborará un informe con los resultados.

1.6. Definición de la estabilidad de las mezclas triple intratecales

1.6.1. ESTABILIDAD QUÍMICA

La concentración inicial de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona sodio fosfato, es decir, la determinada a tiempo 0 horas, mediante HPLC, fue considerada del 100%, y las concentraciones sucesivas se expresaron como un porcentaje de la inicial. Se consideró que los fármacos eran estables si la concentración era igual o mayor al 90% de la inicial.

1.6.2. ESTABILIDAD FISICO-QUÍMICA

Todas las muestras fueron inspeccionadas visualmente previamente a la determinación del pH y osmolaridad. La inspección se realizó sobre un fondo claro, observando posibles cambios en la apariencia de la muestra (floculación, precipitados, turbidez, aparición de color, etc.). Se consideró que la muestra era

estable físicamente, si no se observó mediante inspección visual ningún cambio de color, aparición de turbidez o precipitación.

Los valores de pH y osmolaridad aceptados como válidos fueron cercanos al rango fisiológico del LCR, considerándose las mezclas triple intratecales estables si el rango de pH y osmolaridad era de 7–7,5 y de 280–310 mOsm/kg, respectivamente.

1.7. Análisis estadístico

Para verificar la homogeneidad de las distintas concentraciones de cada compuesto en cada una de las cuatro mezclas a los diferentes tiempos, así como de los valores de pH y osmolaridad, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov, mediante el cual se ha comprobado el ajuste de dichos valores a una distribución normal.

Para evaluar la existencia de diferencias entre las concentraciones de fármacos al mismo tiempo en la misma mezcla a distinta temperatura, se utilizó el test de Wilcoxon que compara la mediana de dos muestras relacionadas. Para evaluar si existían diferencias en los valores de pH y osmolaridad en la misma mezcla a diferente temperatura, se utilizó la prueba t para muestras relacionadas.

Además, se estudió la relación del pH de las distintas mezclas con el tiempo, estableciendo la existencia de una relación lineal mediante el coeficiente de correlación de Pearson y desarrollando posteriormente un análisis de regresión lineal.

2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLES

2.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, de la toxicidad asociada a la administración normalizada de terapia triple intratecal para el tratamiento o la profilaxis de la infiltración neoplásica leptomeníngea.

2.2. Ámbito de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, con la colaboración de los Servicios de Hematología Clínica, Oncología Médica y Onco-hematología Pediátrica.

El HCUVA es el hospital de referencia de la Región de Murcia y pertenece al Área de Salud I (Murcia/Oeste). Dispone de 863 camas, de las cuales 100 corresponden al Servicio de Pediatría, y atiende, según datos de actividad asistencial de 2008, a 192.000 pacientes al año, siendo la población atendida en el pabellón infantil de 56.000 pacientes pediátricos al año y en el general de 100.000 pacientes adultos al año.

2.3. Periodo de estudio

Se registraron todas las administraciones de quimioterapia triple intratecal estandarizada según el protocolo de punción lumbar y administración de citostáticos intratecales del HCUVA desde el 1 de Enero de 2013 hasta el 30 de Junio de 2014 (18 meses) en pacientes adultos y pediátricos.

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes desde la administración de la primera TIT del estudio hasta el 31 de Julio de 2014, excepto *exitus*, siendo por tanto el periodo de seguimiento mínimo de 1 mes y el máximo de 19 meses.

2.4. Criterios de Selección de Pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes adultos y pediátricos que recibieron tratamiento con quimioterapia triple intratecal estandarizada según el protocolo del hospital, con fines terapéuticos (por enfermedad leptomeníngea) o bien de forma profiláctica (en neoplasias hematológicas sin evidencia de invasión del SNC), durante los 18 meses de estudio.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos del HCUVA.

Los pacientes se consideraron subsidiarios de recibir la quimioterapia TIT según el criterio de los especialistas correspondientes de los Servicios de Hematología Clínica u Oncología Médica en el caso de los pacientes adultos, y del Servicio de Onco-hematología Pediátrica para los pacientes pediátricos.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que, por cualquier causa, no se pudiesen registrar las condiciones de administración o realizar el seguimiento.

2.5. Variables de Evaluación

2.5.1. VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE

- Edad
 - Definición: número de años de vida del paciente, desde su fecha de nacimiento hasta que se realice la administración de quimioterapia TIT.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Fuente: historia clínica.

- Sexo
 - Definición: género del paciente.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica (hombre, mujer).
 - Fuente: historia clínica.

- Diagnóstico actual
 - Definición: enfermedad neoplásica del paciente en el momento de estudio.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: historia clínica.

- Antecedentes de alteraciones neurológicas
 - Definición: historia previa a la administración de la primera TIT del estudio de alteraciones neurológicas.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: historia clínica.

2.5.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO INTRATECAL

- Indicación para la que se utiliza la terapia TIT
 - Definición: administración de la terapia TIT como profilaxis de la infiltración de células neoplásicas en el SNC o para el tratamiento de la enfermedad leptomeníngea ya establecida.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica (profilaxis, terapéutico)
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista.

- Número de dosis previas de quimioterapia TIT
 - Definición: número de administraciones de TIT estandarizadas o no estandarizadas realizadas al paciente previo a la TIT objeto de registro.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Fuente: historia clínica y programa Farhos®.

- Intervalo de tiempo entre administraciones de terapia TIT
 - Definición: intervalo de tiempo, en días, entre las administraciones de TIT sucesivas.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Fuente: historia clínica y programa Farhos®.

- Tratamiento previo o concomitante con irradiación sobre el SNC
 - Definición: tratamiento previo o concomitante a la administración de la TIT a estudio con radioterapia craneal, radioterapia cráneo-espinal o irradiación corporal total (ICT).
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: historia clínica.

- Protocolo de tratamiento concomitante
 - Definición: protocolo de tratamiento donde se incluye la administración de TIT, registrando la administración de quimioterapia concomitante. Los fármacos neurotóxicos se clasificaron según el Anexo 1 y el riesgo emetógeno de la quimioterapia según el Anexo 2.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: historia clínica y programa Farhos®.

2.5.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

- Vía utilizada para la administración de la terapia TIT
 - Definición: administración de la quimioterapia triple intratecal vía intralumbar o intraventricular, mediante punción lumbar o reservorio *Ommaya*, respectivamente.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica (punción lumbar, reservorio *Ommaya*).

- Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista.
- Posición del paciente durante y tras la administración mediante PL
 - Definición: posición del paciente (sedestación, decúbito prono, decúbito supino, decúbito lateral) durante la administración y el tiempo de reposo posterior a la administración de la quimioterapia TIT mediante PL.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: formulario de recogida de datos completado por el médico especialista.
- Volumen de líquido cefalorraquídeo extraído
 - Definición: volumen de LCR extraído previo a la administración de la mezcla TIT.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista
- Volumen de fármacos administrado
 - Definición: volumen de la mezcla TIT administrada por vía intratecal.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista.
- Premedicación o sedación previa al procedimiento
 - Definición: realización de premedicación o sedación antes de la inyección intratecal y descripción de los fármacos utilizados para tal fin.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista.

- Complicaciones durante el procedimiento
 - Definición: aparición y descripción de complicaciones durante la realización de la punción lumbar o administración intraventricular por el médico especialista.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista.

- Tiempo de reposo tras el procedimiento
 - Definición: tiempo que el paciente permanece en decúbito tras la realización del procedimiento.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista.

- Régimen hospitalario del paciente
 - Definición: administración de la TIT con el paciente ingresado en el hospital o de forma ambulatoria en hospital de día.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica (ingresado, ambulatorio)
 - Fuente: historia clínica.

- Tiempo de observación hospitalaria
 - Definición: tiempo que el paciente permanece bajo observación por profesionales de la salud, bien durante su periodo de ingreso o en hospital de día.
 - Tipo: variable cuantitativa continua
 - Fuente: formulario de recogida de datos e historia clínica.

2.5.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA TOXICIDAD

- Eventos adversos registrados
 - Definición: toxicidad acontecida tras la administración de la terapia TIT, definida de acuerdo a la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0¹⁸³.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: formulario de recogida de datos e historia clínica.
- Grado de gravedad de los eventos adversos registrados
 - Definición: clasificación de los eventos adversos por su gravedad según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0¹⁸³.
 - Tipo: variable cualitativa ordinal.
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista e historia clínica.
- Tiempo de aparición del evento adverso desde la administración de la TIT
 - Definición: tiempo desde la administración de la quimioterapia intratecal hasta la aparición del evento adverso.
 - Tipo: variable cuantitativa continua
 - Fuente: formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico especialista e historia clínica.
- Duración del evento adverso
 - Definición: tiempo desde el inicio del evento adverso hasta su desenlace.
 - Tipo: variable cuantitativa continua
 - Fuente: formulario de recogida de datos e historia clínica.

- Tratamiento del evento adverso
 - Definición: descripción del tratamiento administrado como consecuencia del evento adverso, en caso de ser necesario.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: formulario de recogida de datos e historia clínica.

- Desenlace del evento adverso
 - Definición: modo en que se resuelve o acaba el evento adverso (resolución de la sintomatología, secuelas, muerte...)
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
 - Fuente: formulario de recogida de datos e historia clínica.

2.6. Metodología de Trabajo

2.6.1. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES

La necesidad de tratamiento con quimioterapia TIT era valorada por el médico responsable del paciente, perteneciente al Servicio de Hematología Clínica, Oncología Médica u Onco-hematología Infantil, el cual, tras establecer la necesidad de profilaxis o tratamiento de la infiltración neuromeníngea, realizaba la prescripción del tratamiento al área de oncología del Servicio de Farmacia (Figura 12).

Una vez la prescripción era recibida en el Servicio de Farmacia, se identificaba y registraba al paciente, y la prescripción era procesada mediante el programa Farhos Oncología® para su posterior preparación por enfermería. La quimioterapia TIT, ya preparada, era introducida en una bolsa de envío de citostáticos, para su distribución a la unidad responsable del paciente, junto con el formulario de recogida de datos a rellenar por el médico especialista (Anexo 3).


		Apellidos: _____ Nombre: _____ Nº 2002: _____ Servicio: _____ Puesto - Cargo: _____ Hospital de Día: _____																																	
PRESCRIPCIÓN DE CITOSTÁTICOS		Espacio reservado a empresa de identificación																																	
SERVICIO DE FARMACIA. UNIDAD DE CITOSTÁTICOS																																			
Diagnóstico: _____ Peso: _____ Kg. Talla: _____ m. Superficie corporal: _____ m ² Cr. serico: _____ Prácticidad dosis / m ² / pauta peristia: _____ <p style="text-align: center;">TRIPLE INTRATECAL</p> <p style="text-align: center;"><small>*Nota: Imprescindible el nivel del tratamiento y su causa de modificación</small></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Fecha: <u>DÍA-MES-AÑO</u></th> <th>Dosis (mg) / frecuencia</th> <th>Vía</th> <th>Nº de días</th> <th>Acero</th> <th>Fórmula (ml)</th> <th>i. Abc.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td></td> <td>METOTREXATE 12 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td></td> <td>CITARABINA 30 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td></td> <td>HIDROCORTISONA 20 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Fármaco	Fecha: <u>DÍA-MES-AÑO</u>	Dosis (mg) / frecuencia	Vía	Nº de días	Acero	Fórmula (ml)	i. Abc.	1.		METOTREXATE 12 mg						2.		CITARABINA 30 mg						3.		HIDROCORTISONA 20 mg					
Fármaco	Fecha: <u>DÍA-MES-AÑO</u>	Dosis (mg) / frecuencia	Vía	Nº de días	Acero	Fórmula (ml)	i. Abc.																												
1.		METOTREXATE 12 mg																																	
2.		CITARABINA 30 mg																																	
3.		HIDROCORTISONA 20 mg																																	
Premedicación / Pauta antiemética:																																			
<input type="checkbox"/> Igual tratamiento: <input type="checkbox"/> Cambio de tratamiento, motivo: <input type="checkbox"/> Reducción de dosis, Motivo: <input type="checkbox"/> Observaciones:																																			
Fecha próxima administración: _____		Facultativo: Firma: _____																																	
<small>Reservado de recepción de datos en el área de Farmacia de la UCA de Linares a Linares. Fuera de este horario sólo se pograman tratamientos urgentes</small>																																			
PRESCRIPCIÓN DE CITOSTÁTICOS			50.03																																

Figura 12. Hoja de Prescripción de Quimioterapia Triple Intratecal.

2.6.2. SEGUIMIENTO DE PACIENTES

El formulario de recogida de datos cumplimentado por el médico que realizó la administración del tratamiento, era registrado y revisado por el investigador principal del estudio, revisando también la historia clínica y de prescripción de quimioterapia del paciente, rellenando un formulario de seguimiento del paciente (Anexo 4).

Todos los pacientes identificados fueron seguidos de forma prospectiva desde el momento de la primera administración de quimioterapia TIT hasta la finalización del periodo de seguimiento el 31 de Julio de 2014, excepto *exitus*.

2.7. Preparación de la mezcla triple intratecal

La preparación de la mezcla triple intratecal se realizó por parte del personal de enfermería del Servicio de Farmacia en la sala blanca y en una cabina de flujo laminar vertical.

El procedimiento de elaboración de las cuatro mezclas triples intratecales estándares está normalizado en el HCUVA y para el mismo se ha diseñado una hoja de preparación (Figura 13). Este procedimiento de preparación será igual para las cuatro mezclas estandarizadas en función de la edad, variando el volumen a preparar según la dosis prescrita (Tabla 17).

El pH y la osmolaridad finales de las 4 mezclas administradas se encontraban en un rango de 7 a 7,5 y 280–310 mOsm/kg, respectivamente.

Los pasos del procedimiento normalizado de elaboración se describen a continuación:

- 1) La enfermera responsable de la preparación deberá utilizar unos guantes nuevos para la preparación.
- 2) Se reconstituirá el vial de citarabina 100 mg con 1,5 mL de agua para inyectables y 1,5 mL de suero fisiológico 0,9%, el vial de hidrocortisona 100 mg con 3 mL de agua para inyectables. El vial de metotrexato se encuentra ya en forma líquida.
- 3) Se introducirá en una jeringa de 20 mL el volumen de suero fisiológico indicado para la preparación. Se adicionarán el resto de los componentes, con precaución, a través del cono de la jeringa. Se tapaná la jeringa y se mezclará suavemente.
- 4) Siempre se debe comprobar que el volumen final preparado corresponde con el indicado en la hoja del procedimiento normalizado de elaboración.
- 5) Filtrando a través de un filtro acuoso de 0,22 μm , se introducirá el volumen de mezcla a administrar en una jeringa Luer-Lock® de 5 mL para las mezclas TIT0 y TIT1 o 10 mL para las mezclas TIT2 y TIT3, desechando el resto de la mezcla preparada.
- 6) Se tapaná la jeringa y se introducirá en una bolsa estéril con autocierre, identificando la bolsa debidamente, mediante una etiqueta donde constará el

nombre del paciente y la unidad clínica, así como la dosis de metotrexato, citarabina e hidrocortisona.

- 7) Se enviará la mezcla a la unidad correspondiente en una bolsa de transporte independiente.
- 8) Durante el proceso de elaboración, se anotaran los lotes y caducidades de todos los productos utilizados.

Mezcla	TIT0		TIT1		TIT2		TIT3	
	Dosis	Volumen	Dosis	Volumen	Dosis	Volumen	Dosis	Volumen
Metotrexato 25 mg/mL	5 mg	0,63 mL	8 mg	1 mL	10 mg	1 mL	12 mg	1 mL
Citarabina 33,3 mg/mL	16 mg	1,5 mL	16 mg	1,5 mL	20 mg	1,5 mL	30 mg	1,9 mL
Hidrocortisona 33,3 mg/mL	10 mg	1 mL	10 mg	1 mL	15 mg	1,1 mL	20 mg	1,25 mL
Bicarbonato sódico 1M	-	0,1 mL	-	0,1 mL	-	0,15 mL	-	0,18 mL
Suero salino 0,9%	-	9,3 mL	-	8,95 mL	-	11,3 mL	-	12,3 mL
Volumen total a preparar	-	12,5 mL	-	12,5 mL	-	15 mL	-	16,6 mL
Volumen final a administrar	-	4 mL	-	4 mL	-	6 mL	-	8 mL

Tabla 17. Dosis prescritas y volumen de preparación de las mezclas triples intratecales estandarizadas.



Procedimiento de Antineoplásicos. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

**PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE ELABORACIÓN
TRIPLE INTRATECAL ESTÁNDAR (>3 AÑOS) 12-30-20**

Nombre:	Cama:
N.H.C.:	Fecha:

PROCEDIMIENTO:

- Cambiar los guantes antes de iniciar la preparación.
- Reconstituir la citarabina 100 mg con 1,6 ml de API y 1,6 ml de SSF.
- Reconstituir la hidrocortisona 100 mg con 3 ml de API
- Coger el volumen indicado de salino en una jeringa de 20 mL. Adicionar el resto de componentes, con precaución, a través del cono. Tapar y mezclar suavemente.
- Comprobar el volumen final preparado.
- INTRODUCIR 8 ML DE LA MEZCLA EN UNA JERINGA LUER-LOCK DE 10 ML, filtrando a través de un filtro acuoso de 0,22 µm. Desechar el resto.
- Tapar la jeringa con un tapón rojo e introducirla en una bolsa estéril con auto cierre.
- Pegar la etiqueta por fuera de esta bolsa.
- Enviar en bolsa de transporte independiente.
- Desechar los sobrantes de citarabina e hidrocortisona

FÁRMACO	LOTE CADUC.	DOSIS PRESCRITA (mg)	VOLUMEN A PREPARAR (ml)
METOTREXATO vial 60 mg /2 ml (25 mg /ml)		12	1
CITARABINA 100 MG R: 1,6 ml de API+ 1,6 ml de SSF (33,3 mg/ml)		30	1,9
ACTOCORTINA 100 MG R: 3 ml de API HIDROCORTISONA (33,3 mg/ml)		20	1,25
BICARBONATO SÓDICO 1 M			0,18
SUERO SALINO 0,9%			12,3
		VOLUMEN TOTAL A PREPARAR	16,6
		VOLUMEN FINAL A ADMINISTRAR	8

Firma del Farmacéutico:

Firma de la Enfermera:

Figura 13. Hoja procedimiento normalizado de elaboración de la mezcla triple intratecal estándar a partir de 3 años

2.8. Administración de la quimioterapia triple intratecal

2.8.1. INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO

La indicación del tratamiento como profilaxis o tratamiento de la infiltración leptomenígea fue establecida por los especialistas de Oncología, Hematología u Onco-hematología Infantil responsables del paciente.

2.8.2. SELECCIÓN DE LA TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN

La selección de la técnica de administración de la quimioterapia TIT, mediante punción lumbar o reservorio *Ommaya*, se realizó por los médicos especialistas responsables del paciente, según la práctica habitual definida en los protocolos del HCUVA; la utilización del reservorio *Ommaya* estaría indicada en aquellos pacientes que van a precisar tratamientos frecuentes y prolongados del SNC y en aquellos en los que la punción lumbar supone una técnica muy dificultosa.

2.8.3. PROCEDIMIENTO MEDIANTE PUNCIÓN LUMBAR

La punción lumbar es una técnica invasiva que debe realizarse bajo estrictas condiciones de asepsia y esterilidad.

Para la realización de la técnica son necesarios los siguientes materiales:

- Paño de campo, guantes y bata desechable estériles.
- Mascarilla.
- Gasas estériles.
- Alcohol y povidona iodada.
- Agujas estériles para punción lumbar, valorando el grosor de la aguja en función del paciente. Para los pacientes adultos se suelen usar las agujas Spinocan® de 20 G y las de 22 G. Para los niños se utilizan las agujas Spinocan® 22 G.
- Jeringa precargada con la premedicación a usar antes del procedimiento.
- 3-4 tubos secos estériles (para enviar muestra a Bioquímica, Microbiología, Anatomía Patológica y eventualmente a Inmunología para estudio de citometría).
- Jeringas.
- Apósito.
- Manómetro si queremos medir la presión de salida del LCR.

- Jeringa cargada con la mezcla TIT en bolsa estéril y con la etiqueta del paciente correctamente colocada en la parte externa de la bolsa.
- Contenedor para desechar el material con riesgo de contaminación biológica.

Antes de realizar el procedimiento se deben valorar los riesgos y beneficios, así como evaluar las indicaciones/contraindicaciones de la prueba. Una vez que se tenga clara la indicación y el beneficio potencial de la PL, se realizarán los siguientes pasos:

1. Ofrecer al paciente toda la información sobre el procedimiento, resolviendo sus dudas al respecto y si está de acuerdo firmar el consentimiento informado.
2. Preparar todos los materiales para la punción lumbar.
3. Comprobar que la bolsa de citostáticos que contiene la mezcla TIT está correctamente cerrada, etiquetada con el nombre del paciente y que contiene la jeringa. Comprobar en la etiqueta que el nombre del paciente y la dosis de los fármacos son correctos.
4. El médico que va a realizar la PL debe lavarse las manos con agua abundante y jabón germicida, con técnica quirúrgica y posterior colocación de guantes estériles.
5. Posicionar al paciente en la posición correcta, bien en sedestación o decúbito, según el criterio del médico especialista que va a realizar la punción.
6. Localizar el punto de punción trazando una línea visual entre ambas crestas ilíacas.
7. Una vez localizada la zona de punción, el asistente ayudará al facultativo a preparar el campo con paños estériles y depositar la jeringa con la medicación, las agujas y el resto de material a utilizar en el paño estéril, sin tocar los utensilios para no perder las condiciones de esterilidad.
8. Comprobar el volumen y coloración de la jeringa de citostáticos.
9. Desinfectar la piel con povidona yodada o clorhexidina, en círculos concéntricos desde el punto de punción hacia fuera.
10. Cubrir la zona con paños de campo estériles, dejando únicamente al descubierto la región en la que se va a realizar la punción lumbar.

11. Administrar la premedicación del procedimiento, si es necesario. Para los pacientes adultos se suele utilizar anestesia local y para los pacientes pediátricos sedación farmacológica.

12. A continuación, tras volver a localizar la zona de punción mediante palpación, se llevará a cabo la inserción de la aguja de punción lumbar, mediante el siguiente procedimiento: Se toma la aguja de PL de modo que el cono de la aguja se apoye en la yema del dedo pulgar. Con la otra mano se da dirección a la aguja (perpendicular al plano lumbar). Posteriormente se introduce la aguja de punción lumbar en la línea media del espacio intervertebral L4-L5, con una angulación aproximada de 15° en dirección cefálica, perpendicular al eje cráneo-espinal. La aguja ha de introducirse de forma que separe las fibras longitudinales de la duramadre en vez de seccionarlas transversalmente con el objeto de reducir la posibilidad de fuga de LCR hacia el espacio subdural. El orificio del bisel de la aguja siempre debe ir hacia el lateral del paciente. Cuando ya se llega al espacio subaracnoideo se gira 90° para que el orificio quede en dirección craneal.

13. Una vez está situada la aguja en el espacio subaracnoideo, se retira lentamente el fiador, dejando gotear libremente el LCR. Si se observa exceso de presión, se pondrá inmediatamente el fiador y se acabará la maniobra.

14. Tras ser desechados 1 o 2 mL de LCR, se recogen de 1 a 2 mL de LCR por tubo seco para el estudio bioquímico, anatómico-patológico, microbiológico y en su caso inmunofenotípico, cerrándolos correctamente.

15. Una vez realizada la extracción del LCR, se cogerá la jeringa con la quimioterapia y se ajustará al émbolo de la aguja. Inmediatamente después se procederá a la infusión lenta de su contenido a un ritmo aproximado de 1-2 mL/min (Tiempo total de infusión: 3-5 min).

16. Una vez finalizada la infusión se colocará el fiador y se extraerá la aguja.

17. Presionar firmemente en la zona con gasa estéril, desinfectar de nuevo la zona y poner apósito compresivo.

18. Desechar el material empleado, depositando agujas y demás utensilios de riesgo biológico en el contenedor amarillo (contenedor para material biológico).

19. Durante todo el proceso se estará monitorizando al paciente y preguntándole repetidamente si presenta algún dolor radicular o parestesias, en cuyo caso hay que parar la infusión.

Inmediatamente tras la PL con TIT, se pondrá al paciente en decúbito y se comprobará que la sensibilidad y reflejos en las extremidades inferiores son normales. También se comprobarán las constantes vitales. Se recomienda mantener al paciente en reposo en decúbito supino durante al menos 4 horas.

2.8.4. PROCEDIMIENTO MEDIANTE RESERVORIO OMMAYA

El reservorio *Ommaya* habrá sido colocado previamente por el Servicio de Neurocirugía. Se recomienda no empezar a administrar la medicación por esta vía hasta 3 días después de la colocación.

Para la administración de la quimioterapia a través del reservorio *Ommaya*, se necesitarán:

- Guantes, bata desechable y gasas estériles.
- Mascarilla.
- Alcohol y povidona iodada.
- Aguja con palometa, dependiendo el calibre de la complexión y de la edad del paciente.
- Llave de 3 pasos.
- Jeringa de 20 mL y 3-4 tubos secos estériles (para enviar muestra a bioquímica, microbiología, anatomía patológica y eventualmente a Inmunología para estudio de citometría).
- Jeringa cargada con la mezcla TIT en bolsa estéril y con la etiqueta del paciente correctamente colocada en la parte externa de la bolsa.
- Contenedor para desechar material con riesgo de contaminación biológica.

Una vez disponemos de todo el material necesario, se iniciará el procedimiento de administración:

1. Limpiar la zona de punción con alcohol para eliminar restos de piel muerta y grasa.
2. Administrar povidona yodada en la zona y dejar secar.

3. Comprobar que la bolsa de citostáticos que ha subido desde el Servicio de Farmacia está correctamente cerrada, etiquetada con el nombre del paciente y que contiene la jeringa. Comprobar que los datos del paciente y dosis de los fármacos a administrar son correctos.
4. El médico responsable de la administración realizará un lavado de manos con agua abundante y jabón de forma correcta (con técnica quirúrgica) con colocación de guantes estériles, cogiendo una vez estén colocados la llave de 3 pasos y la jeringa de 20 mL.
5. Conectar la jeringa de citostáticos a la llave de 3 pasos.
6. Introducir la aguja de la mariposa en el reservorio, recogiendo 6-12 mL de LCR muy lentamente con la jeringa de 20mL (6 mL serán reinfundidos tras la administración de los agentes citostáticos para lavado y 6 mL serán empleados para pruebas diagnósticas de laboratorio si son requeridas). El LCR debe ser extraído lentamente, a un ritmo de extracción no superior a 1-2 mL/min. El volumen de líquido extraído debe ser equivalente al volumen de los agentes citostáticos que se empleen en la TIT más 6 mL para el lavado de la línea. La llave de 3 pasos es entonces girada para permitir la infusión de los agentes citostáticos (el ritmo de infusión será de 1 mL/min). A continuación se gira la llave de 3 pasos para lavar la vía con el LCR anteriormente extraído y reservado (El ritmo de infusión será de 1 mL/min).
7. Se retira la aguja y se coloca un vendaje en el sitio de punción (puede ser empleado algún antibiótico tópico combinado como por ejemplo: bacitracina, neomicina y polimixina B).
8. El paciente es colocado en una posición cómoda (por ejemplo en decúbito supino).
9. Desechar el material empleado, depositando agujas y demás utensilios de riesgo biológico en el contenedor amarillo (contenedor para material biológico) y etiquetar correctamente los tubos de LCR recogidos.

2.9. Detección y registro de eventos adversos

Los eventos adversos fueron detectados por el médico responsable del paciente y registrados por el investigador principal, el cual realizaba un seguimiento prospectivo del paciente, una vez realizada la administración, mediante la revisión de la evolución clínica y mediante entrevista directa con el médico responsable.

En el caso de detectarse algún evento adverso, su gravedad fue valorada por el médico especialista y el investigador principal según la escala CTCAE v.4.0¹⁸³. La escala CTCAE asigna a cada efecto adverso cinco grados, en función de su gravedad:

- Grado 1: toxicidad leve, asintomática o síntomas leves, que no requiere intervención sino únicamente observación clínica o diagnóstica.
- Grado 2: toxicidad moderada, requiere una intervención mínima, local o no invasiva y/o limita las actividades instrumentales de la vida diaria, apropiadas a la edad del paciente.
- Grado 3: toxicidad grave, pero que no compromete la vida del paciente, está indicada la hospitalización o la prolongación de la hospitalización y/o limita las actividades básicas de la vida diaria.
- Grado 4: toxicidad con consecuencias que amenazan la vida del paciente, por lo que es necesaria una intervención urgente.
- Grado 5: muerte debida a la toxicidad.

No todos los eventos adversos se pueden clasificar en estos cinco grados de gravedad.

Posteriormente, se estudió la relación de causalidad entre el evento adverso y la administración de terapia TIT a través del Algoritmo de Naranjo¹⁸⁴. Este algoritmo utiliza 10 preguntas a través de las cuales, con una escala de puntos, establece la probabilidad de que un determinado evento sea atribuible al fármaco administrado. El grado de causalidad se divide en 4 categorías: definida, probable, posible y dudosa (Anexo 5).

2.10. Análisis de los datos

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes. En las variables cuantitativas, para el estudio de ajuste a una distribución normal se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas fueron representadas como media \pm desviación estándar (DE), y las variables que no mostraban una distribución normal se representaron como la mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75).

Una vez descrita la muestra, se estudió la relación de distintas variable con la presencia o ausencia de toxicidad:

- Para las variables cualitativas se calculó el Chi-Cuadrado corrigiendo por el contraste de Continuidad de Yates en el caso de tablas de 2x2 y de Fisher cuando en estas tablas de contingencia más del 20% de las celdas no tienen un número suficiente de casos (frecuencia esperada menor a 5). En algunos casos, se realizaron agrupaciones de variables que tenían una frecuencia menor a 5. Se realizó también un análisis de los residuos tipificados corregidos para evaluar la dirección de estas relaciones.
- Para las variables cuantitativas se usó el test T-Student o el test U-Mann-Whitney si las variables no seguían una distribución normal.

A continuación, se realizó un análisis de regresión logística con la aparición de toxicidad en las administraciones realizadas como variable dependiente, eligiendo diversas características de los pacientes, del tratamiento TIT y del procedimiento como covariables. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Las variables con $p < 0,15$ en el análisis univariado se incluyeron en el modelo de regresión multivariado.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLE INTRATECALES

1.1. Estabilidad química: Determinación de la concentración de metotrexato, citarabina e hidrocortisona

1.1.1. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN

Los datos de concentración de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico de las cuatro mezclas elaboradas a los diferentes tiempos de medida, conservadas a temperatura ambiente (25°) y bajo refrigeración (2–8 °C), expresado como porcentaje remanente de la concentración inicial (media \pm desviación estándar), se muestran en la Tabla 18 y Tabla 19, respectivamente.

No se observaron variaciones de la concentración mayores del 10% de la inicial en ninguna de las mezclas TIT a ningún tiempo, tanto en las muestras conservadas a temperatura ambiente como en las conservadas refrigeradas.

Los valores de concentración a lo largo de los diferentes tiempos para cada fármaco en cada una de las cuatro mezclas a 25°C y 2–8 °C se ajustaban a una distribución normal Tabla 20, demostrándose la homogeneidad de estos valores.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones del mismo fármaco al mismo tiempo en la misma mezcla conservadas a diferentes temperaturas (25°C y 2–8 °C), siendo la mediana de diferencias entre ambas concentraciones en todos los tiempos igual a cero (Tabla 21).

Por tanto, las cuatro mezclas TIT estandarizadas, conservadas a 25°C y 2–8 °C protegidas de la luz, se consideran químicamente estables durante 7 días.

Mezcla*	Fármaco	Porcentaje concentración inicial remanente (Media \pm DE)									
		3h	6h	9h	12h	24h	48h	72h	96h	120 h	168 h
TIT0	ARA-C	101,9 \pm 1,3	104,1 \pm 1,6	103,9 \pm 1,1	102,7 \pm 0,9	103,6 \pm 1,2	99,7 \pm 1,0	102,2 \pm 1,3	107,6 \pm 0,8	106,9 \pm 1,1	95,8 \pm 1,5
	MTX	105,0 \pm 0,9	107,8 \pm 1,0	107,2 \pm 1,4	106,3 \pm 1,1	105,4 \pm 0,8	96,9 \pm 1,1	99,2 \pm 1,3	93,7 \pm 0,9	98,2 \pm 1,6	102,1 \pm 1,1
	HC	99,5 \pm 0,8	103,5 \pm 1,1	100,5 \pm 1,6	102,2 \pm 1,8	99,6 \pm 1,4	99,1 \pm 1,1	103,5 \pm 1,0	97,6 \pm 1,6	98,6 \pm 1,1	99,6 \pm 0,9
TIT1	ARA-C	92,8 \pm 0,9	98,7 \pm 0,8	92,6 \pm 1,6	96,8 \pm 1,3	92,0 \pm 0,9	93,2 \pm 1,0	93,1 \pm 1,1	93,1 \pm 0,9	94,5 \pm 1,0	96,3 \pm 0,8
	MTX	93,7 \pm 0,8	97,2 \pm 1,1	91,1 \pm 1,8	91,8 \pm 1,5	91,3 \pm 0,8	93,5 \pm 1,3	91,1 \pm 1,0	93,6 \pm 1,5	93,5 \pm 1,9	91,8 \pm 1,4
	HC	96,4 \pm 1,1	99,7 \pm 1,9	96,8 \pm 1,3	98,5 \pm 2,0	95,7 \pm 1,1	94,7 \pm 1,7	94,4 \pm 1,2	92,3 \pm 1,4	94,6 \pm 1,2	93,0 \pm 1,6
TIT2	ARA-C	93,5 \pm 1,8	98,5 \pm 1,4	96,3 \pm 0,8	99,3 \pm 1,0	91,6 \pm 1,2	96,9 \pm 1,4	98,6 \pm 1,0	97,5 \pm 0,8	97,7 \pm 1,3	90,7 \pm 0,9
	MTX	93,8 \pm 2,0	98,1 \pm 1,1	92,3 \pm 0,7	99,3 \pm 1,4	95,8 \pm 1,9	94,6 \pm 1,3	96,9 \pm 1,1	94,7 \pm 1,0	92,2 \pm 1,4	94,5 \pm 1,7
	HC	96,6 \pm 1,4	102,2 \pm 1,4	100,6 \pm 0,9	100,4 \pm 1,7	99,4 \pm 0,9	95,1 \pm 0,8	98,4 \pm 1,1	94,9 \pm 1,5	97,9 \pm 1,0	99,3 \pm 1,3
TIT3	ARA-C	101,5 \pm 1,9	97,7 \pm 1,5	96,4 \pm 1,7	102,1 \pm 1,1	106,5 \pm 2,0	102,9 \pm 1,8	97,1 \pm 1,6	94,8 \pm 0,9	98,8 \pm 1,1	98,6 \pm 1,3
	MTX	93,9 \pm 1,7	93,2 \pm 1,3	98,6 \pm 1,1	96,5 \pm 1,0	102,6 \pm 1,6	95,7 \pm 1,8	92,1 \pm 1,4	97,8 \pm 1,5	99,1 \pm 0,9	96,1 \pm 1,2
	HC	100,7 \pm 1,1	99,9 \pm 1,2	97,9 \pm 1,3	102,8 \pm 1,6	102,6 \pm 1,8	104,0 \pm 1,5	97,6 \pm 1,1	98,1 \pm 0,8	102,1 \pm 0,8	96,1 \pm 1,4

Abreviaturas: ARA-C: citarabina; MTX: metotrexato sódico; HC: hidrocortisona fosfato sódico.

*TIT0: 5 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT1: 8 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT2: 10 mg MTX + 20 mg ARA-C + 15 mg HC + 0,15 mL bicarbonato sódico + csp 6 mL suero fisiológico.

TIT3: 12 mg MTX + 30 mg ARA-C + 20 mg HC + 0,18 mL bicarbonato sódico + csp 8 mL suero fisiológico.

Tabla 18. Estabilidad de las mezclas estandarizadas de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico a 25°C.

Mezcla*	Fármaco	Porcentaje concentración inicial remanente (Media ± DE)									
		3h	6h	9h	12h	24h	48h	72h	96h	120 h	168 h
TIT0	ARA-C	105,2 ± 1,5	108,4 ± 2	103,2 ± 1,0	110,4±1,3	109,7 ± 1,0	103,9 ± 1,4	98,15 ± 1,1	108, 6 ±1,3	105,3 ± 1,6	109,6 ±1,2
	MTX	102, 1 ± 1,1	102,6 ± 0,9	105,3 ± 1,5	100,9±1,2	108,4± 1,4	108,4 ± 0,8	100,3 ± 1,2	100,6 ± 0,8	98,4 ± 1,7	102, 6 ± ,6
	HC	98,6 ± 0,8	97,6 ± 1,1	102, 0 ±1,5	100,4±1,1	104,9± 1,1	99,8 ± 1,0	97,3 ± 1,3	97,6 ± 1,1	97,3 ± 1,2	98,8 ± 1,0
TIT1	ARA-C	93,9 ± 0,8	93,7 ± 0,9	90, 3 ± 1,3	94,9 ± 1,0	95,2 ± 1,6	96,6 ± 2,0	95,9 ± 1,5	95,1 ± 1,2	91,4 ± 1,4	95,9 ± 0,7
	MTX	95,2 ± 0,8	93,3 ± 1,3	90,1 ± 1,6	93,7 ± 1,3	94,6 ± 0,9	95,1 ± 1,6	95,2 ± 1,1	92,5 ± 1,1	91,9 ± 1,5	96, 6 ± 1,3
	HC	95,1 ± 1,0	93,3 ± 1,2	90,1 ± 1,2	94,7 ± 0,8	94,6 ± 1,2	93,2 ± 1,9	92,5 ± 1,2	92,4 ± 0,9	92,4 ± 1,2	94, 8 ± 1,1
TIT2	ARA-C	100,3 ± 1,7	96,2 ± 1,3	94,9 ± 0,9	91,7 ± 1,0	100,2 ± 1,6	96,1 ± 1,1	95,6 ± 1,2	91,3 ± 1,3	95,1 ± 1,2	90,4 ± 1,3
	MTX	99,2 ± 1,0	98,1 ± 1,2	98,8 ± 0,8	92,1 ± 1,6	94,5 ± 1,3	97,8 ± 1,5	91,6 ± 1,1	92,5 ± 1,0	90,7 ± 1,1	90,4 ± 1,2
	HC	107,9 ± 1,9	102,1 ± 1,5	104,6 ± 1,2	99,1±1,2	98,2 ± 1,2	98,0 ± 0,9	96,9 ± 1,4	97,3 ± 1,6	98,3 ± 1,3	95,7 ± 1,4
TIT3	ARA-C	100,5 ± 1,1	99,5 ± 1,3	100,4 ± 1,4	94,7±1,2	99,2 ± 1,6	97,1 ± 1,3	98,5 ± 0,9	97,0 ± 1,7	98,1 ± 1,3	96,5 ± 1,5
	MTX	97,3 ± 1,2	95,3 ± 1,1	94,5 ± 1,0	92,9 ± 1,0	97,1 ± 1,2	94,3 ± 1,4	96,9 ± 1,4	93,0 ± 0,8	98,3 ± 1,3	94,9 ± 1,5
	HC	102,3 ± 1,0	102,6 ± 1,3	99,5 ± 1,1	99,2 ±0,9	102,1 ± 1,1	99,1 ± 1,2	102,1 ± 0,9	99,6 ± 0,9	100,7 ± 1,3	101,7 ± 1,2

Abreviaturas: ARA-C: citarabina; MTX: metotrexato sódico; HC: hidrocortisona fosfato sódico.

*TIT0:5 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT1:8 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT2:10 mg MTX + 20 mg ARA-C + 15 mg HC + 0,15 mL bicarbonato sódico + csp 6 mL suero fisiológico.

TIT3:12 mg MTX + 30 mg ARA-C + 20 mg HC + 0,18 mL bicarbonato sódico + csp 8 mL suero fisiológico.

Tabla 19. Estabilidad de las mezclas estandarizadas de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico a 2 – 8 °C.

Fármaco	Temperatura	Mezcla ^a	p ^b
Citarabina	25°C	TIT0	0,85
		TIT1	0,65
		TIT2	0,66
		TIT3	0,90
	2 - 8°C	TIT0	0,53
		TIT1	0,84
		TIT2	0,99
		TIT3	0,99
Metotrexato	25°C	TIT0	0,73
		TIT1	0,68
		TIT2	0,87
		TIT3	1,00
	2 - 8°C	TIT0	0,60
		TIT1	0,96
		TIT2	0,72
		TIT3	0,89
Hidrocortisona	25°C	TIT0	0,57
		TIT1	0,98
		TIT2	0,99
		TIT3	0,99
	2 - 8°C	TIT0	0,22
		TIT1	0,91
		TIT2	0,29
		TIT3	0,98

^aTIT0: 5 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT1: 8 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT2: 10 mg MTX + 20 mg ARA-C + 15 mg HC + 0,15 mL bicarbonato sódico + csp 6 mL suero fisiológico.

TIT3: 12 mg MTX + 30 mg ARA-C + 20 mg HC + 0,18 mL bicarbonato sódico + csp 8 mL suero fisiológico.

^b Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra.

Tabla 20. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para el estudio de la distribución normal de las concentraciones.

Tiempo (horas)	p ^a									
	3	6	9	12	24	48	72	96	120	168
TIT0^b										
Citarabina	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59	0,28	0,11
Metotrexato	0,11	0,11	0,11	0,28	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59	0,59
Hidrocortisona	0,10	0,08	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	1,00	0,11	0,11
TIT1^b										
Citarabina	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59
Metotrexato	0,80	1,00	0,11	0,28	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59	0,11
Hidrocortisona	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59	0,08	0,59	0,08	0,11
TIT2^b										
Citarabina	0,11	0,28	0,28	0,10	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,28
Metotrexato	0,10	1,00	0,11	0,11	0,11	0,11	0,10	0,11	0,11	0,11
Hidrocortisona	0,11	0,18	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59	0,11
TIT3^b										
Citarabina	0,59	0,28	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59	0,11
Metotrexato	0,10	0,11	0,11	0,08	0,11	0,59	0,08	0,11	0,11	0,11
Hidrocortisona	0,11	0,11	0,11	0,11	0,59	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11

^a Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas.

^bTIT0: 5 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT1: 8 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT2: 10 mg MTX + 20 mg ARA-C + 15 mg HC + 0,15 mL bicarbonato sódico + csp 6 mL suero fisiológico.

TIT3: 12 mg MTX + 30 mg ARA-C + 20 mg HC + 0,18 mL bicarbonato sódico + csp 8 mL suero fisiológico.

Tabla 21. Resultados de la prueba de Wilcoxon para el estudio de la diferencia de las concentraciones de cada fármaco al mismo tiempo a diferentes temperaturas.

1.2. Estabilidad físico-química

1.2.1. DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD FÍSICA

La inspección visual sobre fondo claro de las cuatro mezclas triple intratecales a los diferentes tiempos, no objetivó la aparición de cambio de color, turbidez o precipitación en ningún caso, considerándose todas la mezclas estables físicamente durante 7 días, tanto las conservadas a temperatura ambiente como bajo refrigeración y protegidas de la luz.

1.2.2. DETERMINACIÓN DEL pH

El valor de pH de las cuatro mezclas elaboradas a los diferentes tiempos se muestra en la Tabla 22. El pH no se mantuvo en el rango aceptado (7–7,5) durante todo el tiempo de estudio en todas las mezclas:

- A temperatura ambiente y protegido de la luz, se mantuvo dentro de rango el pH de la mezcla TIT2 durante 48 horas, el de las TIT1 y TIT3 durante 72 horas y durante 96 horas el pH de la mezcla TIT0.
- Bajo refrigeración y protegido de la luz, se mantuvo dentro de rango el pH de la mezcla TIT3 durante 5 días, y durante los 7 días de estudio el pH de las mezclas TIT0, TIT1 y TIT2.

Aunque no se mantuvo en el rango de valores aceptados para este estudio, el valor del pH a los diferentes tiempos para cada producto en cada mezcla se ajusta a la normalidad (Tabla 23) mostrando, por tanto, una distribución homogénea de los valores.

Se comparó, mediante una prueba t para muestras relacionadas, la media del valor del pH entre la misma mezcla conservada a temperatura ambiente o refrigerada, observando que existían diferencias estadísticamente significativas entre ambas ($p < 0,05$) (Tabla 24).

Mediante el coeficiente de correlación de Pearson se comprobó que el valor de pH de cada mezcla y el tiempo mostraban una relación lineal. Se obtuvo un modelo de regresión lineal de la relación del pH de cada mezcla con el tiempo. Las ecuaciones que describen la evolución del pH a lo largo del tiempo, son las siguientes:

- Mezcla TIT0 a temperatura ambiente:

$$pH = 0,003t + 7,11; r^2 = 0,988$$

- Mezcla TIT1 a temperatura ambiente:

$$pH = 0,003t + 7,16; r^2 = 0,980$$

- Mezcla TIT2 a temperatura ambiente:

$$pH = 0,003t + 7,24; r^2 = 0,985$$

- Mezcla TIT3 a temperatura ambiente:

$$pH = 0,004t + 7,15; r^2 = 0,987$$

- Mezcla TIT0 refrigerada:

$$pH = 0,001t + 7,08; r^2 = 0,954$$

- Mezcla TIT1 refrigerada:

$$pH = 0,001t + 7,12; r^2 = 0,974$$

- Mezcla TIT2 refrigerada:

$$pH = 0,001t + 7,21; r^2 = 0,986$$

- Mezcla TIT3 refrigerada:

$$pH = 0,002t + 7,09; r^2 = 0,958$$

La representación gráfica de los valores de pH obtenidos a temperatura ambiente y bajo refrigeración, se muestran en la Figura 14 y Figura 15, respectivamente.

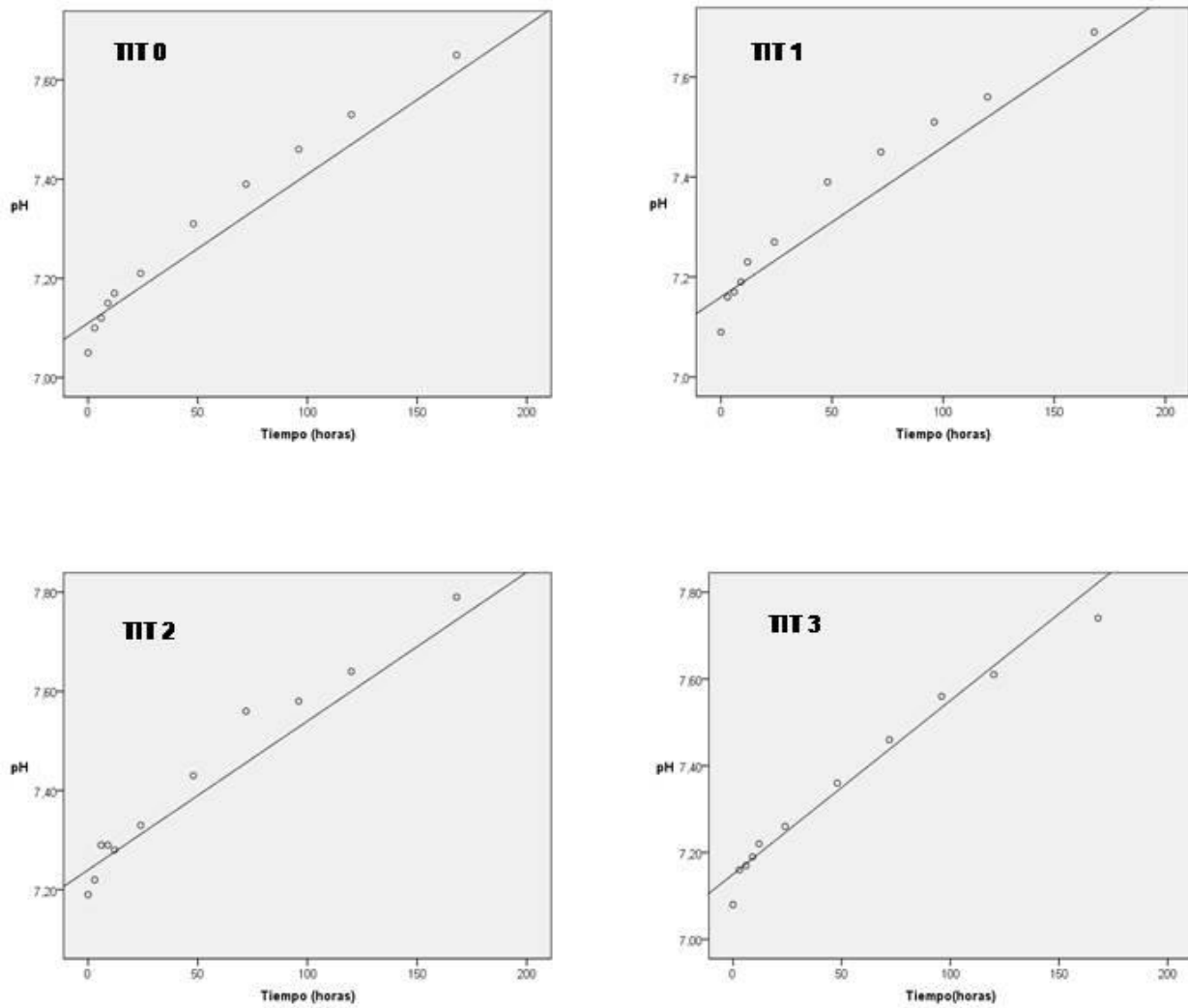


Figura 14. Representación gráfica del valor del pH frente al tiempo a 25°C.

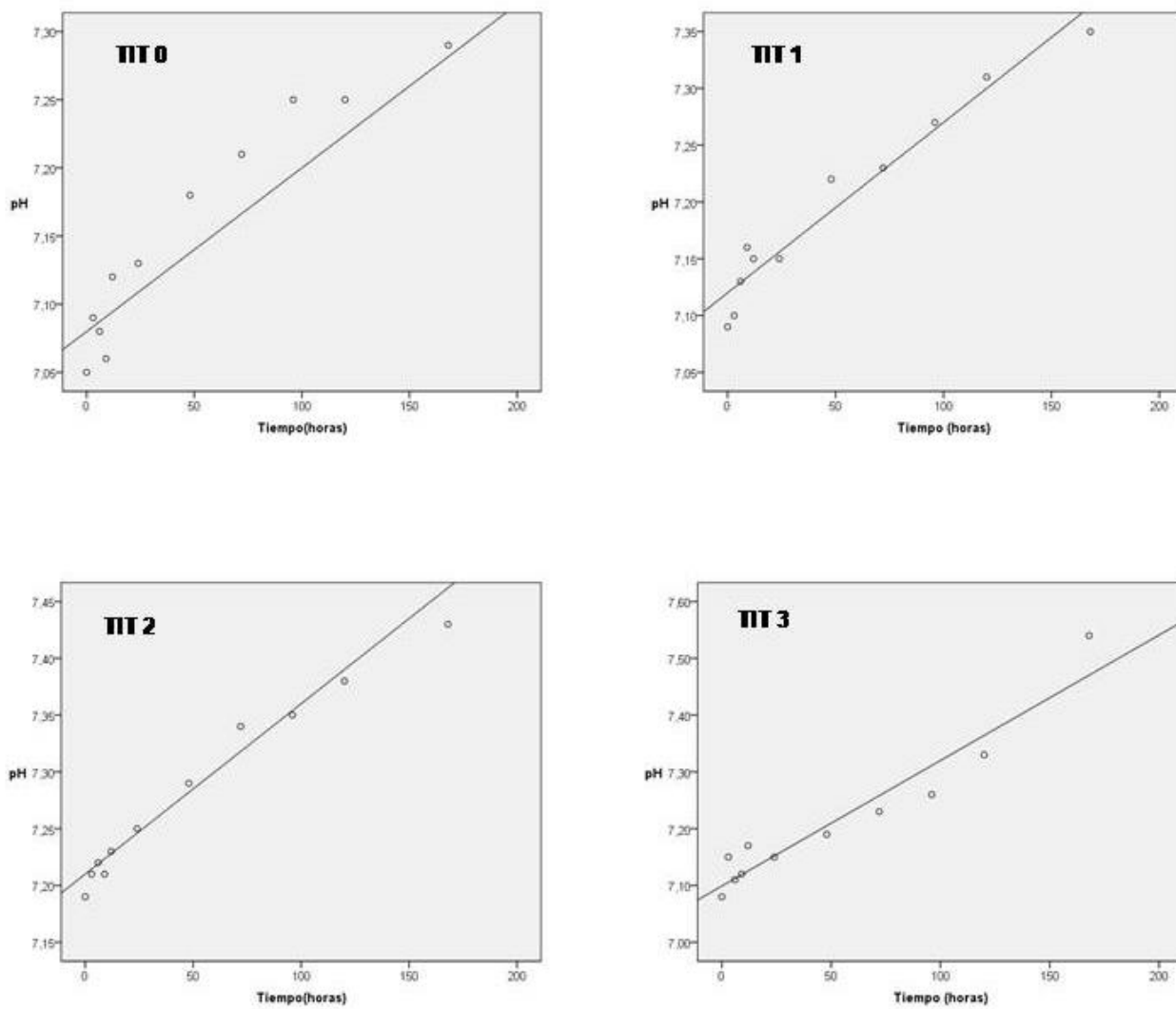


Figura 15. Representación gráfica del valor del pH frente al tiempo a 2–8 °C.

1.2.3. DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD

La osmolaridad de las cuatro mezclas de metotrexato, citarabina e hidrocortisona a temperatura ambiente y bajo refrigeración, se mantuvo dentro del rango aceptado (280–310 mOsm/kg) durante todo el tiempo de estudio, tal y como se muestra en la Tabla 22.

Se estudió si la distribución de los valores de osmolaridad de cada mezcla TIT a 25°C y 2-8°C se ajustaba a la normalidad a lo largo del tiempo, obteniendo que si se ajustaba a la normalidad y por tanto, se distribuían homogéneamente a lo largo del tiempo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de osmolaridad de la misma mezcla a diferente temperatura.

Mezcla*	TIT0				TIT1				TIT2				TIT3			
	25°C		4°C		25°C		4°C		25°C		4°C		25°C		4°C	
	Tiempo	pH	Osm (mOsm/kg)	pH	Osm (mOsm/kg)	pH	Osm (mOsm/kg)	pH	Osm (mOsm/kg)	pH	Osm (mOsm/kg)	pH	Osm (mOsm/kg)	pH	Osm (mOsm/kg)	
0 h	7,05	296,6	7,05	296,6	7,09	299,4	7,09	299,4	7,19	306,0	7,19	306,0	7,08	298,9	7,08	298,9
3 h	7,10	294,5	7,09	294,9	7,16	297,1	7,10	297,3	7,22	303,9	7,21	303,9	7,16	299,0	7,15	298,3
6 h	7,12	297,1	7,08	297,8	7,17	298,5	7,13	299,7	7,29	306,4	7,22	306,4	7,17	299,4	7,11	299,5
9 h	7,15	296,8	7,06	296,7	7,19	299,4	7,16	298,5	7,29	305,4	7,21	306,1	7,19	299,8	7,12	299,8
12 h	7,17	296,9	7,12	296,8	7,23	299,3	7,15	299,2	7,28	306,1	7,23	306,0	7,22	299,4	7,17	299,4
24 h	7,21	295,5	7,13	295,8	7,27	297,6	7,15	297,9	7,33	304,5	7,25	304,8	7,26	299,5	7,15	297,8
48 h	7,31	294,5	7,18	294,4	7,39	297,0	7,22	296,8	7,43	303,6	7,29	303,8	7,36	299,6	7,19	300,2
72h	7,39	297,1	7,21	296,2	7,45	297,0	7,23	269,9	7,56	304,3	7,34	302,9	7,46	299,4	7,23	299,7
96h	7,46	299,4	7,25	299,6	7,51	303,2	7,27	302,1	7,58	308,9	7,35	308,8	7,56	299,5	7,26	300,0
120h	7,53	299,4	7,25	299,5	7,56	302,3	7,31	302,0	7,64	308,5	7,38	309,0	7,61	299,7	7,33	300,0
168h	7,65	299,6	7,29	299,7	7,69	301,8	7,35	301,7	7,79	308,9	7,43	309,0	7,74	298,3	7,54	303,2

Abreviaturas: Osm: osmolaridad; T°: temperatura

*TIT0: 5 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT1: 8 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT2: 10 mg MTX + 20 mg ARA-C + 15 mg HC + 0,15 mL bicarbonato sódico + csp 6 mL suero fisiológico.

TIT3: 12 mg MTX + 30 mg ARA-C + 20 mg HC + 0,18 mL bicarbonato sódico + csp 8 mL suero fisiológico.

Tabla 22. pH y osmolaridad de las mezclas estandarizadas de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico a 4°C y 25 °C.

Variable	Temperatura	Mezcla ^a	p ^b
pH	25°C	TIT0	0,80
		TIT1	0,86
		TIT2	0,67
		TIT3	0,77
	2 - 8°C	TIT0	0,72
		TIT1	0,78
		TIT2	0,75
		TIT3	0,93
Osmolaridad	25°C	TIT0	0,69
		TIT1	0,69
		TIT2	0,92
		TIT3	0,26
	2 - 8°C	TIT0	0,08
		TIT1	0,90
		TIT2	0,39
		TIT3	0,78

^aTIT0: 5 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT1: 8 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT2: 10 mg MTX + 20 mg ARA-C + 15 mg HC + 0,15 mL bicarbonato sódico + csp 6 mL suero fisiológico.

TIT3: 12 mg MTX + 30 mg ARA-C + 20 mg HC + 0,18 mL bicarbonato sódico + csp 8 mL suero fisiológico.

^b Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra.

Tabla 23. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la distribución de normal de los valores de pH y osmolaridad.

Mezcla	Variable	Media \pm SD a 25°C	Media \pm SD a 4°C	p ^b
TIT0	pH	7,28 \pm 1,90	7,15 \pm 0,08	0,004
	Osmolaridad (mOsm/kg)	297,03 \pm 1,82	297,09 \pm 1,85	0,324
TIT1	pH	7,33 \pm 0,19	7,19 \pm 0,08	0,002
	Osmolaridad (mOsm/kg)	299,32 \pm 2,22	296,77 \pm 9,09	0,661
TIT2	pH	7,41 \pm 0,19	7,28 \pm 0,08	0,003
	Osmolaridad (mOsm/kg)	306,04 \pm 1,97	306,06 \pm 2,15	0,912
TIT3	pH	7,34 \pm 0,21	7,21 \pm 0,13	0,002
	Osmolaridad (mOsm/kg)	299,31 \pm 0,43	299,71 \pm 1,37	0,444

^aTIT0: 5 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT1: 8 mg MTX + 16 mg ARA-C + 10 mg HC + 0,1 mL bicarbonato sódico + csp 4 mL suero fisiológico.

TIT2: 10 mg MTX + 20 mg ARA-C + 15 mg HC + 0,15 mL bicarbonato sódico + csp 6 mL suero fisiológico.

TIT3: 12 mg MTX + 30 mg ARA-C + 20 mg HC + 0,18 mL bicarbonato sódico + csp 8 mL suero fisiológico.

^bPrueba t para muestras relacionadas.

Tabla 24. Comparación del valor medio de pH y osmolaridad de la misma mezcla a diferente temperatura.

2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLES

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes tratados con mezclas estandarizadas de quimioterapia TIT durante los 18 meses de estudio, que sumaron un total de 61 pacientes: 41 pacientes pediátricos y 20 pacientes adultos. Ningún paciente fue excluido del estudio.

Todos los pacientes habían sido diagnosticados de una hemopatía maligna:

- Leucemia linfoblástica aguda: 41 pacientes (85% pediátricos y el 15% adultos).
- Leucemia mieloide aguda: 7 pacientes (57% pediátricos y 43% adultos).
- Linfoma No Hodgkin: 12 pacientes (17% pediátricos y 83% adultos).
- Neoplasia dendrítica de células blásticas plasmocitoides: 1 paciente adulto.

Se administraron un total de 325 preparaciones TIT, realizándose 269 administraciones en pacientes pediátricos y 56 en adultos. En función de la patología, se administraron:

- Leucemia linfoblástica aguda: 274 administraciones (90% en pacientes pediátricos y 10% en adultos).
- Leucemia mieloide aguda: 24 administraciones (67% en pacientes pediátricos y 33% en adultos).
- Linfoma No Hodgkin: 26 administraciones (15% en pacientes pediátricos y 85% en adultos).
- Neoplasia dendrítica de células blásticas plasmocitoides: 1 administración en un paciente adulto.

Se produjo algún evento adverso (EA) en el 60,6% de los pacientes y en el 20,6% de los procedimientos, registrándose un total de 92 EAs durante el periodo de estudio.

2.1. Población pediátrica

2.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Durante los 18 meses de estudio, se llevaron a cabo 269 administraciones de quimioterapia triple intratecal estandarizada en un total de 41 pacientes pediátricos (6,56 administraciones por paciente). Las principales características demográficas y clínicas de estos pacientes se muestran en la Figura 16 y la Tabla 25. Se incluyeron 24 hombres y 17 mujeres, con una edad media de $6,6 \pm 3,9$ años (rango 1 – 14).

Todos los pacientes padecían una hemopatía maligna, siendo el diagnóstico más frecuente la leucemia aguda linfoblástica (85,4%), seguido de leucemia aguda mieloide (9,8%) y de linfoma no Hodgkin (4,9%); tratándose en el 92,7% (38) de los casos de un debut de la enfermedad, en un caso de una primera recaída de la enfermedad, en otro de una segunda recaída y en otro de una recidiva extramedular precoz.

Como antecedentes de interés, 3 pacientes (7,2%) presentaban neuropatía periférica como alteración neurológica previa a la primera administración de quimioterapia TIT incluida en el estudio, y 2 pacientes presentaban enfermedad leptomeníngea al inicio de la quimioterapia TIT, uno de ellos diagnosticado de linfoma de Burkitt y el otro de LAL, mientras que los 39 restantes (95,1%) no tuvieron afectación de las meninges en ningún momento del periodo de estudio. En uno de los pacientes con alteración neurológica previa, esta alteración era una polineuropatía axonal difusa que conllevó el encamamiento del paciente y cuya causa no fue claramente establecida (quimioterapia sistémica, quimioterapia TIT o enfermedad leptomeníngea).

Del total de los pacientes incluidos en el estudio 3 fallecieron durante el periodo de estudio: un paciente debido a una recaída refractaria de la LAL y los otros dos a consecuencia de un shock séptico.

Edad (años), Media ± DE	6,6 ± 3,9
Sexo, % (N)	
Hombre	58,5% (24)
Mujer	41,5% (17)
Diagnóstico, %(N)	
LAL	85,4% (35)
LAL B COMÚN	48,8% (20)
LAL PRE-B	19,5% (8)
LAL T	9,8% (4)
LAL PRO-B	4,9% (2)
LAL PRE-T	2,4% (1)
LMA	9,8% (4)
LMA MEGACARIOBLÁSTICA	7,3% (3)
LMA MIELOBLÁSTICA	2,4% (1)
LNH	4,9% (2)
LINFOMA DE BURKITT	2,4% (1)
LINFOMA LINFOBLÁSTICO B	2,4% (1)
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS PREVIAS	7,2% (3)
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	7,2% (3)
ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA	4,8% (2)

Abreviaturas: DE: desviación estándar; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Aguda Mieloide; LNH: Linfoma no Hodgkin.

Tabla 25. Características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos a estudio.

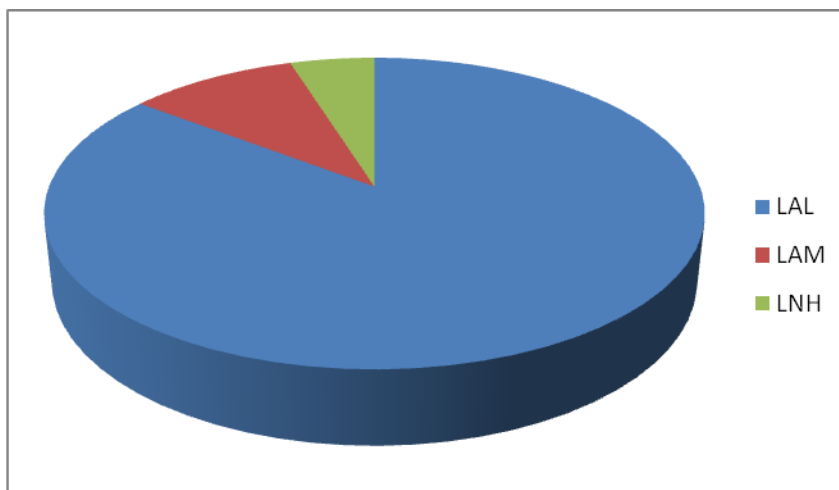


Figura 16. Distribución de los pacientes pediátricos según el diagnóstico.

2.1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA TRIPLE INTRATECAL

2.1.2.1. Relacionadas con el tratamiento

De las 269 administraciones de terapia TIT realizadas durante el estudio, el 97% (261) se realizaron como profilaxis de la infiltración del SNC; sólo dos pacientes recibieron la quimioterapia TIT como tratamiento de la enfermedad leptomeníngea ya establecida, uno de ellos recibió 3 administraciones durante el periodo de estudio y el otro 5 administraciones.

El 43,9% (18) de los pacientes no habían recibido ninguna administración de quimioterapia TIT antes de ser incluidos en el estudio, mientras que el resto ya estaban en tratamiento al iniciarse éste. La mediana de dosis de quimioterapia TIT administradas previamente a la inclusión de los pacientes en el estudio fue de 3 (RIQ: 0-10).

Considerando cada administración en particular, y puesto que cada paciente pudo recibir varias dosis durante el período de estudio, la mediana de administraciones de terapia TIT recibidas previamente a la administración a estudio fue de 7 (RIQ: 2-11). El número total medio de dosis de terapia TIT recibidas por paciente al finalizar el periodo de estudio fue de $11,4 \pm 5,3$ (rango: 1–24). La mediana del intervalo entre administraciones fue de 28 días (RIQ: 19–36).

Cuatro administraciones de tratamiento TIT (1,5%) se llevaron a cabo en un paciente que había recibido radioterapia cráneo-espinal previa, 1 (0,4%) administración en 1 paciente que había recibido ICT previa y 3 (1,1%) administraciones en dos pacientes que estaban recibiendo ICT concomitante.

El 100% de las administraciones de TIT realizadas durante el estudio estaban programadas dentro del protocolo de tratamiento de la hemopatía maligna en cuestión o dentro de la profilaxis del SNC incluida en los protocolos de acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos (Tabla 26).

Indicación	Código Protocolo	% (n)
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE RIESGO INTERMEDIO	LAL-RI/96	24,2 % (65)
	LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 – RI	19,7% (53)
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE RIESGO ÉSTANDAR	LAL-BR/2001	19,3 % (52)
	LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 – RE	9,3 % (25)
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE RIESGO ALTO	LAL-AR-N-2005	14,4 % (39)
	LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 – AR	3,3% (9)
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	SHOP-LMA-2007	3,7 % (10)
LINFOMA NO HODGKIN	EURO-LB 02	0,4 %(1)
	R-ICE	1,1% (3)
LEUCEMIA AGUDA REFRACTARIA/RECAÍDA	FLAG-IDA	0,4% (1)
	TVTG	0,4% (1)
ACONDICIONAMIENTO TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	BUCY2-PED	1,1% (3)
	ICT-CFM-ATG-PED	0,7% (2)
	BU-VP16-CFM	0,7% (2)
	BUCY4-ATG PED	0,4 % (1)
	BUCY2-ATG PED	0,4 % (1)
	ICT-CFM-ATG	0,4 % (1)

* **Abreviaturas:** AR: Alto Riesgo; ATG: Timoglobulina; BR: Bajo Riesgo; BU: Busulfan; BUCY: Busulfan, Ciclofosfamida; CFM: Ciclofosfamida; ICT: Irradiación Corporal Total; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; RE: Riesgo Estándar; RI: Riesgo Intermedio; R-ICE: Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido; SEHOP/SHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; TVTG: Topotecan, Vinorelbina, Tiotepa, Dexametasona; VP-16: Etopósido.

Tabla 26. Porcentaje de administraciones según el protocolo/esquema de tratamiento

Tal y como se describe en la Tabla 26, la mayoría de las administraciones (253) se realizaron como parte de protocolos de tratamiento de la leucemia aguda, principalmente leucemia aguda linfoblástica (243 administraciones). De las 10 administraciones realizadas como parte del protocolo SHOP-LMA-2007 para el tratamiento de la LMA, 4 se realizaron en la fase de inducción y 6 en la fase de consolidación.

En la Figura 17, se muestra el número de administraciones que se llevaron a cabo en cada fase del protocolo de tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas: en la fase de inducción a la remisión se realizaron el 22,3% del total de las administraciones, el 19,3% en la fase de consolidación, el 10,8% en la fase de reinducción y el 37,9% en la fase de mantenimiento.

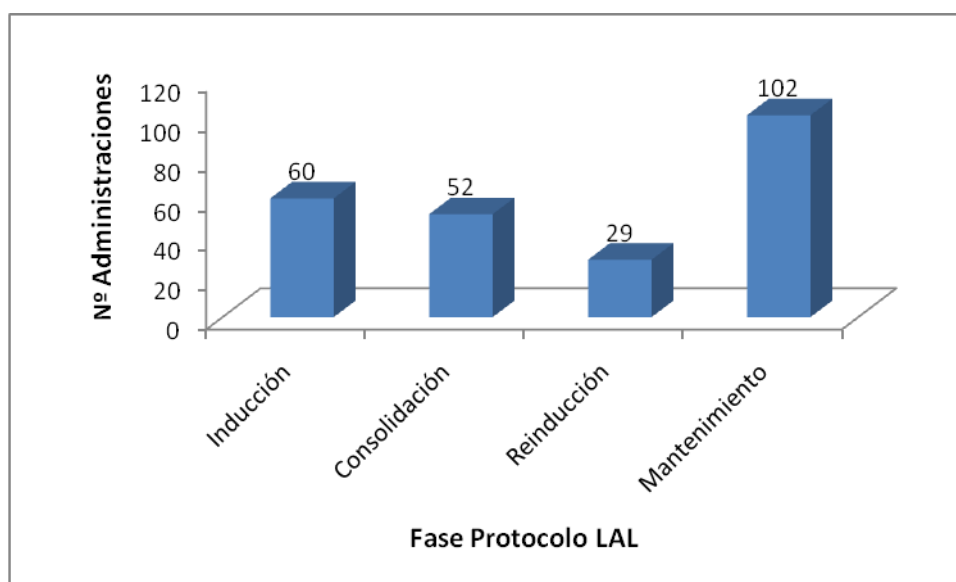


Figura 17. Distribución de las administraciones de TIT según la fase del protocolo de tratamiento de la LAL.

La administración de otros agentes quimioterápicos concomitantemente a la administración de TIT tuvo lugar en el 91,4% de las administraciones (246), mientras que en el 83,3% de las administraciones el paciente estaba recibiendo simultáneamente en el protocolo de tratamiento de la hemopatía maligna algún fármaco potencialmente neurotóxico (Tabla 27). Los fármacos potencialmente neurotóxicos usados durante el estudio, y sus complicaciones neurológicas más frecuentes, se describen en el Anexo 1.

En cuanto al riesgo emetógeno de la quimioterapia o radioterapia administrada concomitantemente a la terapia TIT, se clasificó según el Anexo 2. En

el 53,5% (144) de los procedimientos se clasificó como nivel 1, en el 3,3% (9) como nivel 2, en el 30,1% (81) como nivel 3 y en el 4,8% (13) como nivel 4. En 22 (8,2%) procedimientos no se administró ni quimioterapia ni radioterapia concomitante.

Fármaco	% (n)
Glucocorticoides dosis altas	52,5% (141)
Vincristina	37,2% (100)
Asparraginasa	32,7% (88)
Metotrexato dosis altas	20,1 % (54)
Citarabina dosis altas	11,9 % (32)
Daunorrubicina	8,9 % (24)
Tioguanina	4,1% (11)
Ciclofosfamida	4,1% (11)
Busulfan	1,5 % (4)
Etopósido	0,7% (2)
Carboplatino	0,4 % (1)
Fludarabina	0,4 % (1)
Idarrubicina	0,4 % (1)
Ifosfamida	0,4 % (1)
Rituximab	0,4 % (1)
Vindesina	0,4 % (1)
Tiotepa	0,4 % (1)

Tabla 27. Fármacos potencialmente neurotóxicos administrados concomitantemente a la TIT.

2.1.2.2. Relacionadas con el Procedimiento de Administración

La vía más utilizada para la administración de terapia TIT fue la PL (98,5%), realizándose sólo 4 procedimientos (1,5%) intraventricularmente a través de un reservorio *Ommaya*, todos en el mismo paciente.

De las 265 administraciones realizadas mediante PL, el 93,2% (247) se realizaron con el paciente en sedestación y el 6,8% (18) con el paciente en decúbito lateral; el 77% de las administraciones realizadas en decúbito lateral fueron en pacientes con edad igual o mayor a 12 años. Tras la realización de la PL, los pacientes permanecieron en decúbito supino en el 72,5% de las administraciones (192), en decúbito prono en el 15,5% (41) y en decúbito lateral en el 12,1% (32).

El volumen de mezcla intratecal administrado, en todos los casos, fue el definido según el protocolo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en función de la edad (ver Tabla 12). La mediana del volumen de LCR extraído en cada administración fue de 2,10 mL (RIQ: 2-4), siendo el volumen máximo de LCR extraído de 8 mL y el mínimo de 1 mL. El volumen de LCR extraído y la diferencia entre el LCR administrado y extraído, en función de la mezcla TIT, se muestra en la Tabla 28 (Figura 18).

La mayoría de las administraciones se realizaron en pacientes con edad igual o superior a 3 años, realizándose 225 administraciones (83,6%) de la mezcla TIT3, 35 de la mezcla TIT1 (13%) y 9 de la mezcla TIT2 (3,4%); no se realizó ninguna administración de la mezcla TIT0.

Mezcla administrada	Volumen LCR extraído (mL)			Diferencia LCR extraído y volumen administrado (mL)		
	Mediana	RIQ	Rango	Mediana	RIQ	Rango
TIT 1 (N= 35)	2	2 - 3	1 - 4	2	1 - 2,2	0 - 3
TIT 2 (N= 9)	3	1,6 - 4	1 - 6	3	2 - 4,4	0 - 5
TIT 3 (N=225)	2,4	2 - 4	1 - 8	5,6	4 - 6	0 - 7

*Abreviaturas: LCR: Líquido Cefalorraquídeo; RIQ: Rango Intercuartílico; TIT: Triple Intratecal.

Tabla 28. Volumen LCR extraído y diferencia entre volumen extraído y administrado en el procedimiento en función de la edad.

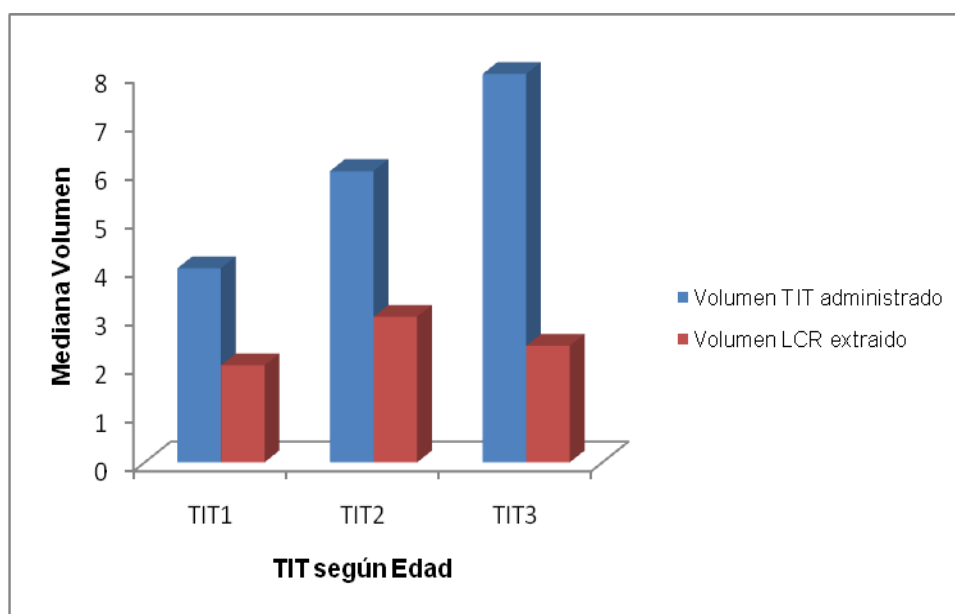


Figura 18. Mediana de volumen LCR extraído y volumen de mezcla TIT administrado en función de la edad.

En el 100% de los procedimientos se administró premedicación al paciente pediátrico, siendo la pauta de premedicación usada más frecuentemente midazolam 0,1 mg/kg, ketamina 1 mg/kg, junto a ondansetron 0,45 mg/kg que se administró en el 68% de los procedimientos (183). En el 28,2% de las administraciones (76) se utilizó midazolam junto con ketamina. Otros fármacos

utilizados como premedicación fueron: propofol (2,2%), atropina (1,5%), metilprednisolona (1,1%) y fentanilo (1,1%).

La aparición de complicaciones relacionadas con la técnica de administración durante el procedimiento fue muy poco frecuente, apareciendo alguna complicación en 7 administraciones (2,6%), todas ellas realizadas mediante PL, siendo además de escasa gravedad: en 2 procedimientos fue necesario la realización de 2 pinchazos para administrar la quimioterapia TIT, en otros 2 procedimientos se produjo un aumento de la presión del LCR, la aparición de apnea leve con necesidad de aporte de oxígeno tuvo lugar en 2 administraciones y en una administración la PL fue hemorrágica.

El 47,6% de las administraciones se llevaron a cabo con el paciente ingresado en el hospital, siendo la mediana de tiempo de estancia hospitalaria en estos pacientes de 7 días y el rango intercuartílico de 3 a 24 días. Las administraciones restantes (52,4%) se realizaron de forma ambulatoria en el hospital de día de onco-hematología pediátrica, permaneciendo el paciente en observación una mediana de tiempo de 2 horas (RIQ: 1-3); el tiempo máximo de observación realizadas tras una administración fue de 6 horas y el mínimo de 1 hora. Sólo en 29 de las 269 administraciones se registró el tiempo en reposo del paciente tras la administración, siendo la mediana de 2 horas (RIQ: 1-2).

2.1.3. TOXICIDAD REGISTRADA DURANTE EL TRATAMIENTO CON LA TRIPLE TERAPIA INTRATECAL

a) Toxicidad por paciente

Se detectó algún evento adverso (EA) en 23 (56,1%) de los 41 pacientes pediátricos incluidos en el estudio, la mediana de eventos adversos (EAs) por paciente fue de 1 y el rango intercuartílico de 0 a 2. El máximo de eventos adversos registrados en el mismo paciente durante el periodo de estudio fue de 7 (Tabla 29).

Número de eventos adversos	% Pacientes (n)
0	43,9% (18)
1	17,1% (7)
2	17,1% (7)
3	4,9% (2)
4	9,8% (4)
5	2,4% (1)
6	2,4% (1)
7	2,4% (1)

Tabla 29. Número de eventos adversos por paciente.

El EA que se presentó en mayor número de pacientes fue la aparición de vómitos, que tuvo lugar en 18 pacientes (43,9%), seguido por la aparición de cefalea (13 pacientes), dolor lumbar (10 pacientes), vértigos (2 pacientes), somnolencia (2 pacientes), dolor en miembros inferiores (1 paciente) y diplopía (1 paciente) (ver Anexo 8).

b) Toxicidad por administración

Si analizamos el número de eventos adversos en el total de las administraciones realizadas durante el periodo de estudio, observamos que se registró algún EA en 45 de los 269 procedimientos (16,7%), siendo el máximo de eventos adversos registrados en un mismo procedimiento de 4 (Tabla 30).

La mediana del número EAs registrados en las administraciones donde se produjo alguna toxicidad fue de 1 y el rango intercuartílico de 1 a 2 EAs.

Número de eventos adversos	% Administraciones (n)
0	83,3% (224)
1	12,3% (33)
2	3,3% (9)
3	0,7% (2)
4	0,4% (1)

Tabla 30. Número de eventos adversos por administración.

En el 84,4% (38) de los episodios de EAs, el paciente estaba recibiendo concomitantemente a la administración de la terapia TIT tratamiento quimioterápico y en el 86,7% (39) fármacos potencialmente neurotóxicos. En el 33,3% (15) de los casos el paciente estaba recibiendo concomitantemente metotrexato a altas dosis y en 1 caso (2,2%) citarabina a altas dosis.

La distribución de los EAs según el protocolo de tratamiento de la leucemia aguda, LNH o acondicionamiento para trasplante de médula ósea (Anexo 10) se muestra en la Tabla 31.

Del total de EAs que se produjeron en administraciones dentro de los protocolos de tratamiento de la LAL, 15 EAs tuvieron lugar en la fase de inducción a la remisión, es decir, que el 23,4% de los 64 procedimientos realizados durante la inducción dieron lugar a algún EA; en la fase de consolidación, reinducción y mantenimiento se produjeron 14, 3 y 9 EAs, respectivamente, lo que corresponde al 14,1% del total de las administraciones realizadas durante la consolidación, al 10,3% durante la reinducción y al 9,3% durante el mantenimiento. No se produjo ningún EA dentro del protocolo SHOP- LMA – 2007.

Indicación	Código Protocolo	% adm (n)	% EAS (n)	% adm con EA
LAL DE RIESGO INTERMEDIO	LAL-RI/96	24,2 % (65)	11,1% (5)	1,1%
	LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 - RI	19,7% (53)	22,2% (10)	18,9%
LAL DE RIESGO ÉSTANDAR	LAL-BR/2001	19,3 % (52)	28,9% (13)	25%
	LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 - RE	9,3 % (25)	15,6% (7)	28%
LAL DE RIESGO ALTO	LAL-AR-N-2005	14,4 % (39)	11,1% (5)	12,8%
	LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 - AR	3,3% (9)	4,4% (2)	22,2%
LMA	SHOP-LMA-2007	3,7 % (10)	0	0
LNH	EURO-LB 02	0,4 % (1)	2,2% (1)	100%
	R-ICE	1,1% (3)	2,2% (1)	33,3%
LEUCEMIA AGUDA REFRACTARIA/ RECAÍDA	FLAG-IDA	0,4% (1)	0	0
	TVTGT	0,4% (1)	0	0
ACONDICIONAMIENTO TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	BUCY2-PED	1,1% (3)	0	0
	ICT-CFM-ATG-PED	0,7% (2)	0	0
	BU-VP16-CFM	0,7% (2)	2,2% (1)	50%
	BUCY4-ATG PED	0,4 % (1)	0	0
	BUCY2-ATG PED	0,4 % (1)	0	0
	ICT-CFM-ATG	0,4 % (1)	0	0

***Abreviaturas:** adm: administraciones; AR: Alto Riesgo; ATG: Timoglobulina; BR: Bajo Riesgo; BU: Busulfan; BUCY: Busulfan, Ciclofosfamida; CFM: Ciclofosfamida; EA: Efecto Adverso; ICT: Irradiación Corporal Total; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; RE: Riesgo Estándar; RI: Riesgo Intermedio; R-ICE: Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido; SEHOP/SHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrico; TVTGT: Topotecan, Vinorelbina, Tiotepa, Dexametasona; VP-16: Etopósido

Tabla 31. Frecuencia de aparición de EAs clasificada según el protocolo de tratamiento.

El régimen quimioterápico administrado inmediatamente antes y hasta 72 horas después de la administración de la terapia TIT en las administraciones donde se produjo algún EA se recoge en la Tabla 32.

En 43 de las 240 administraciones (19,1%) de la mezcla estandarizada TIT3 se produjo alguna toxicidad, siendo el número total de EAs producidos por la administración de TIT3 de 58. La administración de TIT2 y TIT1 produjo algún EA en 2 procedimientos (11,1%) y en 1 procedimiento (2,9%), respectivamente.

c) Descripción de los eventos adversos

Se registraron un total de 61 EAs que se repartieron en 8 eventos clínicos, siendo el más frecuente la aparición de vómitos que tuvo lugar en el 9,7% (26) de las administraciones, seguido por la aparición de cefalea en el 5,6% (15), dolor lumbar en el 4,1% (11), dolor en miembros inferiores en el 1,1% (3), somnolencia en el 0,7% (2), vértigos en el 0,7% (2), presíncope en el 0,4% (1) y diplopía en el 0,4% (1) de las administraciones (Anexo 8). Se descartó la inclusión de un posible EA registrado por los clínicos, por la inespecificidad e imposibilidad de gradación (llanto continuo durante 10 minutos tras la punción, en un niño de 12 meses), el paciente fue incluido en el seguimiento clínico, no observándose ninguna toxicidad posterior relacionada con este evento.

La mediana del tiempo de inicio del EA desde la administración de la TIT fue de 8 horas y el rango intercuartílico de 1 a 24 horas. La mediana de duración del EA fue de 2 horas (RIQ: 1-72), siendo el tiempo máximo de duración de un evento adverso, concretamente de un episodio de cefaleas y vómitos (síndrome post-punción), de 9 días.

En cuanto a la gravedad, según la escala CTCAE v.4.0¹⁸³, el 47,5% de los EAs (29) fueron grado 1, el 47,5% (29) grado 2 y el 4,9% (3) grado 3. Los EAs considerados graves (grado 3) fueron un episodio de vómitos y dos cefaleas. La clasificación CTCAE v.4.0 de los EAs registrados en nuestro estudio se muestra en el Anexo 7.

Se utilizó tratamiento sintomático en el 73,8% (45) de los EAs, siendo los fármacos usados: metamizol (17), ondansetron (16), paracetamol (14), metoclopramida (7) y domperidona (1). Todas las toxicidades se resolvieron.

Código Protocolo	Fase	Día administración TIT	QT concomitante	N EAs (%)
LAL-BR/2001	Inducción	+1	Prednisona 60 mg/m ² /día, VO, días 1 a 27	1 (1,64%)
	Consolidación	+ 28	Mercaptopurina 50 mg/m ² , VO, días 28-35. Metotrexato 3g/m ² , IV, en 24 horas, día 28	1 (1,64%)
		+ 56	Mercaptopurina 50 mg/m ² , VO, días 56-63. Metotrexato 3g/m ² , IV, en 24 horas, día 56.	2 (3,28%)
	Reinducción	+ 35	Mercaptopurina 50 mg/m ² , VO, días 35-42. Metotrexato 3g/m ² , IV, en 24 horas, día 35.	1 (1,64%)
	Mantenimiento 1 - Reinducción	+ 1	Vincristina 1,5 mg/m ² IV, día 1. Prednisona 30 mg/m ² /día, VO, días 1 a 7. Asparaginasa 20.000 UI/m ² , IM, día 1.	4 (6,56%)
	Mantenimiento 2	-	Metotrexato 20 mg/m ² /semanal, IM. Mercaptopurina 50 mg/m ² /día VO	4 (6,56 %)
LAL/SEHOP-PETHEMA 2013- RE	Inducción IA	+1	Prednisona 60 mg/m ² /día, VO, día 1 – 29.	2 (3,28%)
		+12	Prednisona 60 mg/m ² /día, VO, día 1 – 29. Asparaginasa 10.000 UI/m ² , IM, día 12 y 15. Vincristina 1.5 mg/m ² , IV, día 15. Daunorrubicina 30mg/m ² , IV, día 15.	1 (1,64%)
		+33	Asparaginasa 10.000 UI/m ² , IM, día 33	1 (1,64%)

Abreviaturas: BR: Bajo Riesgo; EAs: Efectos Adversos; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; QT: Quimioterapia; SEHOP/SHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricos; TIT: Triple Intratecal.

Tabla 32. Frecuencia de efectos adversos según el régimen quimioterápico concomitante (Parte I).

Código Protocolo	Fase	Día administración TIT	QT concomitante	N EAs (%)
LAL/SEHOP-PETHEMA 2013- RE	Consolidación	+ 8	Mercaptopurina 25 mg/m ² , VO, día 1-56. Metotrexato 5g/m ² , iv., día 8, 36 y 50.	1 (1,64%)
		+ 36		1 (1,64%)
		+ 50		1 (1,64%)
LAL-RI/96	Inducción	+ 1	Vincristina 1,5 mg/m ² IV, día 1. Daunorrubicina 30 mg/m ² , IV, día 1 Prednisona 60 mg/m ² / día, VO, días 1 a 27 Ciclofosfamida 500 mg/m ² , IV, días 1, 2.	1 (1,64%)
		+ 22	Vincristina 1,5 mg/m ² , IV., día 22. Daunorubicina 30 mg/m ² , IV, días 22. Prednisona 60 mg/m ² /día, VO, días 1 a 27. Asparaginasa 10.000 UI/m ² , IM. o IV, días 24 - 26.	1 (1,64%)
	Consolidación - 1	+ 56	Mercaptopurina 50 mg/m ² , VO, días 56-63. Metotrexato 3g/m ² , IV, en 24 horas, día 56.	1 (1,64%)
	Reinducción	+ 1	Dexametasona 10 mg/m ² /día VO, días 1-14 Vincristina 1,5 mg/m ² , IV, días 1. Daunorubicina 30 mg/m ² , IV, días 1. Ciclofosfamida 600 mg/m ² y día, IV, días 1. Asparaginasa 10.000 UI/m ² IM. , días 1-3.	2 (3,28%)

Abreviaturas: EAs: Efectos Adversos; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; QT: Quimioterapia; RE: Riesgo Estándar; RI: Riesgo Intermedio; SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricos; TIT: Triple Intratecal.

Tabla 32. Frecuencia de efectos adversos según el régimen quimioterápico concomitante (Parte II)

Código Protocolo	Fase	Día administración TIT	QT concomitante	N EAs (%)
LAL/SEHOP-PETHEMA 2013- RI	Inducción IA	+ 1	Prednisona 60 mg/m ² /día, VO, día 1 – 29.	2 (3,28%)
		+ 12	Prednisona 60 mg/m ² /día, VO, día 1 – 29. Asparaginasa 10.000 UI/m ² , IM, día 12 y 15. Vincristina 1.5 mg/m ² , IV, día 15. Daunorubicina 30mg/m ² , IV, día 15.	2 (3,28%)
	Inducción IA	+19	Prednisona 60 mg/m ² /día, VO, día 1 – 29. Asparaginasa 10.000 UI/m ² , IM, día 18 y 21. Vincristina 1.5 mg/m ² , IV, día 22. Daunorubicina 30mg/m ² , IV, día 22.	2 (3,28%)
	Consolidación	+ 8	Mercaptopurina 25 mg/m ² , VO, día 1-56. Metotrexato 5g/m ² , IV, día 8.	2 (3,28%)
		+ 36	Mercaptopurina 25 mg/m ² , VO, día 1-56. Metotrexato 5g/m ² , IV, día 36.	1 (1,64%)
	Mantenimiento	+1	PEG-ASP 1.000 UI/m ² cada 2 semanas, IM, día 1 Mercaptopurina 50 mg/m ² /día, VO, diario. Metotrexato 20 mg/m ² /semanal, IM., día 1	1 (1,64%)

Abreviaturas: EAs: Efectos Adversos; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; QT: Quimioterapia; RI: Riesgo Intermedio; SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricos; TIT: Triple Intratecal.

Tabla 32. Frecuencia de efectos adversos según el régimen quimioterápico concomitante (Parte III).

Código Protocolo	Fase	Día administración TIT	QT concomitante	N EAs (%)
LAL-AR-N-2005	Consolidación Bloque I	+ 1	Dexametasona 10 mg/m ² /día, VO días 1 a 5. Vincristina 1.5 mg/m ² , IV día 1. Metotrexato 5 g/m ² , IV, en 24 horas, día 1. Mercaptopurina 100 mg/m ² /día, VO, días 1-5.	2 (3,28%)
	Consolidación – Bloque II	+ 1	Dexametasona 10 mg/m ² /día, VO días 1 a 5. Vincristina 1.5 mg/m ² IV, día 1. Metotrexato 5 g/m ² , IV, en 24 horas, día 1. Daunorubicina 30 mg/m ² IV día 1	2 (3,28%)
LAL/SEHOP-PETHEMA 2013- AR	Inducción IA	+33	Asparaginasa 10.000 UI/m ² /día, IM, día + 33.	1 (1,64%)
	Inducción IB	+ 59	Mercaptopurina 60 mg/m ² /día, VO, día 36-64. Citarabina 75 mg/m ² /día, IV, día 59 - 62	1 (1,64%)
EURO-LB 02	-	+1	Prednisona 60 mg/m ² /día	1 (1,64%)
BU-VP16-CFM	-	+6	Ciclofosfamida IV días 6 y 7	1 (1,64%)

Abreviaturas: AR: Alto Riesgo; BU: Busulfan; CFM: Ciclofosfamida; EAs: Efectos Adversos; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; QT: Quimioterapia; SEHOP/SHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricos; TIT: Triple Intratecal; VP-16: Etopósido.

Tabla 32. Frecuencia de efectos adversos según el régimen quimioterápico concomitante (Parte IV).

i. **Vómitos**

La aparición de vómitos fue el EA más frecuente, produciéndose 26 episodios y sufriendo vómitos tras alguna administración de quimioterapia TIT el 43,9% (18) de los pacientes. Los vómitos se iniciaron con una mediana de tiempo de 3 horas (RIQ: 0,9–14), produciéndose la aparición en un tiempo igual o inferior a 1 hora en el 61,5% de los casos. La mediana de duración del EA fue de 1 hora (RIQ: 0,5–54), siendo la duración máxima de 9 días. La gravedad de los episodios y la frecuencia de administración de tratamiento sintomático se muestran en la Tabla 33.

Variables descriptivas		% vómitos (n)
Grado	1	53,8% (14)
	2	42,3% (11)
	3	3,8% (1)
Administración de Tratamiento	Si	76,9% (20)
	No	23,1% (6)

Tabla 33. Clasificación de la gravedad y administración de tratamiento de los vómitos.

El 46,1% (12) de los vómitos fueron tratados con ondansetron en monoterapia y el 15,3% (4) con metoclopramida en monoterapia. La combinación de fármacos antieméticos fue necesaria en el 15,3% (4) de los episodios de vómitos, combinando ondansetron con metoclopramida (3) u ondansetron con domperidona (1).

En el 88,5% de los procedimientos (23) donde se produjeron vómitos, se administró quimioterapia potencialmente emetógena o radioterapia concomitantemente a la TIT. El riesgo emetógeno de la quimioterapia administrada junto con la terapia TIT hasta 72 horas después, en las administraciones donde aparecieron vómitos, se muestra en la Tabla 34.

Nivel emetógeno	N vómitos (%)	Gravedad Vómitos		
		Grado 1	Grado 2	Grado 3
Sin QT/RT	3 (11,5%)	2	1	0
Nivel 1	13 (50%)	8	4	1
Nivel 2	0	0	0	0
Nivel 3	7 (26,9%)	1	6	0
Nivel 4	3 (11,5%)	3	0	0

**Abreviaturas: QT: quimioterapia; RT: radioterapia.*

Tabla 34. Vómitos registrados según el riesgo emetógeno de la quimioterapia o radioterapia concomitante.

El riesgo emetógeno de la quimioterapia o radioterapia administrada concomitantemente tanto en los procedimientos donde se produjeron vómitos como en aquellos que no, se muestran en la Tabla 35.

Aparición de Vómitos	Riesgo emetógeno				
	Nivel 0* (N =22)	Nivel 1 (N = 144)	Nivel 2 (N = 9)	Nivel 3 (N = 81)	Nivel 4 (N = 13)
Sí	3 (13,6%)	13 (9%)	0	7 (8,6%)	3 (23,1%)
No	19 (86,4%)	131 (91%)	9 (100%)	74 (91,4%)	10 (76,9%)

**No quimioterapia o radioterapia concomitante.*

Tabla 35. Aparición de vómitos en función del nivel de riesgo emetógeno de la quimioterapia o radioterapia concomitante.

En total, al agrupar los niveles 0, 1 y 2 (riesgo emetógeno bajo), no se presentaron vómitos en el 90,9% (159) de las administraciones y sí aparecieron en el 9,1% (16). Agrupando los niveles 3 y 4 (riesgo emetógeno alto), se obtiene que en el 10,6% (10) sí presentaron vómitos y en el 89,4% (84) no se presentaron.

El riesgo emetógeno del tratamiento concomitante fue alto en el 38,5% de las administraciones en las que apareció algún episodio de vómitos y en el 36,4% de

las administraciones donde no apareció ningún episodio. No existían diferencias estadísticamente significativas en el riesgo emetógeno de la quimioterapia concomitante entre las administraciones donde se produjeron vómitos y en aquellas en la que no se produjeron ($p= 0,692$).

ii. Cefalea

La cefalea representó el 24,6% (15) del total de EAs, apareciendo en 13 (31,7%) pacientes. La mediana del tiempo de aparición de la cefalea fue de 12 horas (RIQ: 2-36), y la duración tuvo una mediana de 24 horas (RIQ: 1-72), siendo la duración mínima de 15 minutos y la máxima de 9 días. El grado de gravedad y la utilización de tratamiento sintomático del EA se muestran en la Tabla 36.

Variables descriptivas		% cefalea (n)
Grado	1	40% (6)
	2	46,7% (7)
	3	13,3% (2)
Administración de Tratamiento	Si	86,7% (13)
	No	13,3% (2)

Tabla 36. Clasificación de la gravedad de las cefaleas y frecuencia de administración de tratamiento sintomático.

En el 73,3% (11) de los episodios de cefalea registrados, el paciente estaba recibiendo concomitantemente a la terapia TIT quimioterapia que podía causar cefalea como efecto adverso (Anexo 6), estando descrito como efecto adverso frecuente ($\geq 1/100$ a $>1/10$) o muy frecuente ($\geq 1/10$) en el 66,6% de los casos (Tabla 37).

En los 13 episodios de cefalea que requirieron ser tratados, el fármaco usado con más frecuencia fue metamizol en monoterapia (6 casos), seguido de la combinación de metamizol y paracetamol (4 casos) y paracetamol en monoterapia (3 casos).

Frecuencia cefalea fármacos concomitantes	Fármacos	N cefalea (%)	Grado Cefalea		
			Grado 1	Grado 2	Grado 3
No	-	4 (26,6%)	2	2	0
Muy Frecuente	Citarabina	1 (6,6%)	0	0	1
Frecuentes	Metotrexato Asparraginasa	9 (60%)	5	3	1
Rara	Vincristina	1 (6,6%)	1	0	0

Tabla 37. QT concomitante asociada a cefalea.

iii. Dolor lumbar

En 11 administraciones se produjo dolor lumbar, afectando al 24,4% (10) de los pacientes, con una mediana del tiempo de aparición de 12 horas y un rango intercuartílico de 0,5 a 24 horas; la mediana de duración fue de 4 horas (RIQ: 1–24), siendo la duración mínima del evento adverso de 20 minutos y la máxima de 6 días.

En cuanto a la gravedad, el 45,5% (5) de los dolores lumbares fueron de grado 1 y el resto (54,5%) de grado 2.

El 90,9% de estos EAs (10) fueron tratados, 5 con metamizol en monoterapia, 3 con paracetamol en monoterapia y 2 con metamizol y paracetamol.

iv. Dolor en miembros inferiores

La aparición de dolor en miembros inferiores se produjo en 3 administraciones, todas en el mismo paciente, siendo en 1 caso de grado 1 y en 2 casos de grado 2, requiriendo estos dos casos tratamiento con paracetamol.

El tiempo medio de inicio del dolor fue de 2 ± 1 hora, siendo el rango de 1 a 3 horas. La duración de los 3 EAs fue de media hora, una hora y 24 horas.

v. **Vértigos**

En 2 administraciones, en 2 (4,9%) pacientes diferentes, tuvo lugar la aparición de vértigos de grado 1, los cuales no requirieron tratamiento. La aparición se produjo a las 24 y 72 horas, con una duración de 12 y 72 horas, respectivamente.

En ambos casos, el paciente estaba recibiendo concomitantemente, como parte del protocolo de tratamiento, fármacos neurotóxicos:

- En el primer caso, al paciente se le administró la terapia TIT como parte de la fase de mantenimiento 2 del protocolo LAL-BR/2001; por lo tanto el paciente estaba recibiendo concomitantemente metotrexato 20 mg/m²/semanal y mercaptopurina 50 mg/m²/día, teniendo descrito el metotrexato la aparición de vértigos como efecto adverso muy frecuente (<1/10).
- En el segundo caso de aparición de vértigos, el paciente estaba recibiendo concomitantemente prednisona 60 mg/m²/día.

vi. **Somnolencia**

Los 2 casos de somnolencia acontecidos en 2 (4,9%) pacientes fueron grado 2 y no recibieron tratamiento farmacológico. El tiempo desde la administración de la TIT hasta la aparición fue de 20 horas y 48 horas y la duración de 6 y 7 días.

En ambos casos se administraron concomitantemente fármacos neurotóxicos (Tabla 38), destacando en uno de los casos que el paciente recibió, el mismo día y a las 72 horas, 10.000 UI/m² de asparraginas, para la cual se ha descrito específicamente la aparición de somnolencia como efecto adverso.

	Tiempo inicio EA	Duración EA	QT concomitante con complicaciones neurológicas
Somnolencia	20 horas	6 días	Prednisona Asparraginasa Vincristina Daunorrubicina
	48 horas	7 días	Dexametasona Vincristina Metotrexato Daunorrubicina

Abreviaturas: EA: Evento adverso, QT: quimioterapia.

Tabla 38. QT concomitante asociada a complicaciones neurológicas.

vii. **Presíncope**

Durante el periodo de estudio, apareció un caso de presíncope, que se inició 1 hora tras la administración de la TIT y cuya duración fue de 10 minutos. Se clasificó como grado 2 y no precisó tratamiento farmacológico.

viii. **Diplopía**

Se produjo un caso de diplopía de grado 1, que no requirió tratamiento farmacológico. Comenzó a las 72 horas de administración de la TIT y tuvo una duración de 72 horas. El paciente estaba recibiendo concomitantemente, como parte de su protocolo de tratamiento, prednisona 60 mg/m²/día.

ix. **Síndrome post-punción.**

Los efectos adversos descritos, principalmente la cefalea y los vómitos, se presentaron de forma conjunta en 4 administraciones de quimioterapia TIT como parte del cuadro a veces denominado síndrome post-punción⁷⁶ (Tabla 39).

Código administración	Síntomas	Grado	T inicio	T duración	QT concomitante
CGH250314	Cefalea	3	20 h	72 h	Asparaginasa
	Vómitos	2	20 h	72 h	
	Dolor lumbar	2	20 h	72 h	
IEZ080514	Cefalea	2	72 h	72 h	Prednisona
	Vértigos	1	72 h	72 h	
	Diplopía	1	72 h	72 h	
DMG041013	Cefalea	2	48 h	6 días	Prednisona Asparaginasa Vincristina Daunorrubicina
	Somnolencia	2	48 h	6 días	
	Dolor lumbar	1	48 h	6 días	
	Vómitos	3	48 h	6 días	
EGI261113	Cefalea	3	30 min	9 días	Mercaptopurina Citarabina
	Vómitos	2	30 min	9 días	

***Abreviaturas:** QT: quimioterapia; T: tiempo.

Tabla 39. Síndromes post-punción registrados.

No se observó durante el periodo de estudio la aparición de meningitis aséptica, mielopatía transversa, encefalopatía subaguda, leucoencefalopatía u otro evento adverso grave, asociado en la literatura a la administración de quimioterapia IT.

d) Relación de causalidad entre quimioterapia TIT y EAs

Para evaluar la relación de causalidad entre la administración de la quimioterapia IT y los EAs que aparecieron durante el estudio, se utilizó el Algoritmo de Naranjo¹⁸⁴, obteniéndose la siguiente relación:

- Probable en el 4,9% (3) de los EAs.
- Posible en el 80,3%(49).
- Dudosa en el 14,8% (9).

El grado de causalidad asignado según el tipo de evento clínico se muestra en la Tabla 40

Evento adverso	Grado de causalidad	N
Vómitos	Probable	3
	Posible	23
Cefalea	Posible	15
Dolor lumbar	Posible	3
	Dudosa	8
Dolor miembros inferiores	Posible	3
Vértigos	Posible	2
Somnolencia	Posible	2
Presíncope	Dudosa	1
Diplopía	Posible	1

Tabla 40. Grado de causalidad eventos adversos registrados.

2.1.4. RELACIÓN DE LA PRESENCIA DE TOXICIDAD CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO

Se estudió la relación entre las variables recogidas en el estudio y la presencia de toxicidad, tanto por paciente como por procedimiento. A continuación, se realizó un análisis de regresión logística para evaluar el efecto de las variables estudiadas en la probabilidad de desarrollar toxicidad.

2.1.4.1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE LOS PACIENTES CON TOXICIDAD O SIN TOXICIDAD REGISTRADA.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes, comparadas entre aquellos que presentaron toxicidad y los que no, se muestran en la Tabla 41.

Se observó diferencia estadísticamente significativa en la edad entre los pacientes, en función de la presencia o ausencia de toxicidad (Figura 19) y no se observaron diferencias en el sexo, la presencia de alteraciones neurológicas o enfermedad leptomeníngea establecida y el diagnóstico.

Variable	Total Pacientes (N = 41)	Con toxicidad (N=23)	Sin toxicidad (N=18)	p
Edad (años)	6 ± 3,9	7,7 ± 3,8	5,2 ± 3,7	0,040
Sexo masculino	24 (58,5%)	14 (60,9%)	10 (55,6%)	0,732
Alteraciones neurológicas previas o enfermedad leptomeníngea	4 (9,8%)	2 (8,7%)	2 (11,1%)	0,796
Diagnóstico				
LAL	35 (85,4%)	20 (87%)	15 (83,3%)	0,796
LMA	4 (9,8%)	1 (4,3%)	3 (16,7%)	
LNH	2 (4,9%)	2 (8,7%)	0	

Abreviaturas: LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin.

Tabla 41. Características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin toxicidad. Los valores se presentan como n (porcentaje) y media ± desviación estándar.

Mediante un análisis de regresión logística binaria se observó que los pacientes pediátricos de mayor edad tenían más riesgo de aparición de toxicidad (OR=1,19 [IC95%= 1,01–1,44]; p=0,047).

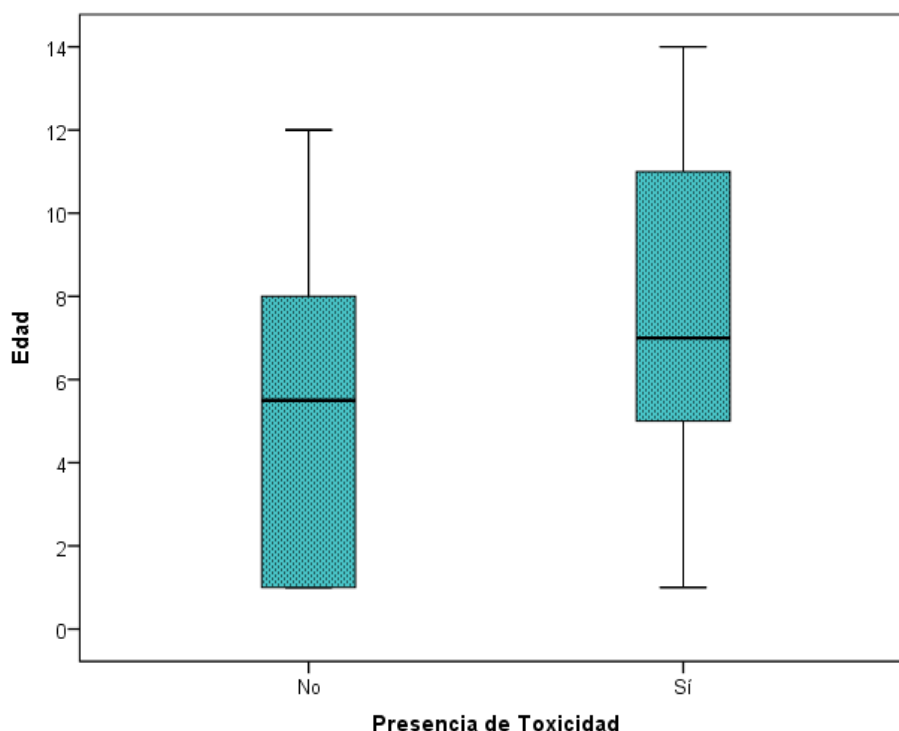


Figura 19. Representación gráfica de la distribución de la edad entre los paciente con presencia o ausencia de toxicidad.

2.1.4.2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES ENTRE LAS ADMINISTRACIONES CON O SIN TOXICIDAD REGISTRADA

Se analizaron las diferencias en las características de los pacientes entre las administraciones donde apareció algún efecto adverso y aquellas en las que no. Se comparó la edad del paciente, el sexo, el diagnóstico principal (LAL, LMA o LNH), la presencia de enfermedad leptomeníngea y la presencia de alteraciones neurológicas previas a la administración entre las administraciones con presencia o ausencia de toxicidad (Tabla 42). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables en función de la aparición de toxicidad.

Variable	Total Pacientes (N = 269)	Con toxicidad (N=45)	Sin toxicidad (N=224)	p
Edad (años)	6 (3 – 12)	7 (1-14)	6 (3 – 12)	0,667
Sexo masculino	157 (58,4%)	28 (62,2%)	129 (57,6%)	0,565
Alteraciones neurológicas previas o enfermedad leptomeníngea	22 (8,2%)	4 (8,9%)	18 (8,0%)	0,849
Diagnóstico				
LAL	249 (92,6%)	42 (93,3%)	207 (92,4%)	0,796
LMA	16 (5,9%)	1 (2,2%)	15 (6,7%)	
LNH	4 (1,5%)	2 (4,4%)	2 (0,9%)	

***Abreviaturas:** LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin.

Tabla 42. Características demográficas y clínicas de los pacientes en las administraciones con y sin toxicidad. Los valores se presentan como n (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico).

2.1.4.3. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA TRIPLE INTRATECAL ENTRE LAS ADMINISTRACIONES CON TOXICIDAD O SIN TOXICIDAD REGISTRADA.

a) Características relacionadas con el tratamiento

Se estudiaron las diferencias en las características relacionadas con el tratamiento IT entre los procedimientos donde apareció o no toxicidad (Tabla 43).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las administraciones con presencia o ausencia de toxicidad en la administración concomitante de HDMTX, de HDARA-C, la indicación de la terapia TIT, la administración concomitante de quimioterapia y el número de TIT previas.

La administración concomitante de HDMTX y el uso de la terapia TIT como tratamiento de la infiltración del SNC se asociaron con la aparición de efectos adversos. Mientras que otros factores, como el uso profiláctico de la TIT, la administración de QT en general o de HDARA-C en particular, concomitante al

tratamiento IT, y un mayor número de TIT previas se relacionaron con menor frecuencia de aparición de EA.

Variable		Con toxicidad (N=45)	Sin toxicidad (N=224)	p
Indicación TIT	Tratamiento infiltración SNC	4 (8,9%)	4 (1,8%)	0,010
	Profilaxis infiltración SNC	41 (91,1%)	220 (98,2%)	
Irradiación SNC previa o concomitante	Sí	3 (6,7%)	5 (2,2 %)	0,110
	No	42 (93,3%)	219 (97,8%)	
QT concomitante	Sí	37 (82,2%)	209 (93,3 %)	0,015
	No	8 (17,8%)	15 (6,7%)	
Fármacos NT concomitantes	Sí	39 (86,7%)	185 (82,6%)	0,504
	No	6 (13,3%)	39 (17,4%)	
HDMTX concomitante	Sí	15 (33,3%)	39 (17,4%)	0,015
	No	30 (66,7%)	185 (82,6%)	
HDARA-C concomitante	Sí	1 (2,2%)	31 (13,8%)	0,028
	No	44 (97,8%)	193 (86,2%)	
Nº de fármacos NT concomitantes		1 (1 – 3)	2 (1 – 2.25)	0,324
Nº TIT previas		5 (3,7-12)	8 (4-12)	0,015
Intervalo días		28 (13–35)	28 (20 – 35)	0,374

***Abreviaturas:** HDMTX: Metotrexato a altas dosis; HDARA-C: Citarabina a altas dosis; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; NT: Neurotóxico; QT: Quimioterapia; SNC: Sistema Nervioso Central; TIT: Triple Intratecal.

Tabla 43. Características relacionadas con el tratamiento comparadas entre las administraciones con y sin toxicidad. Los valores se presentan en n (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico).

a) Características relacionadas con el procedimiento de administración

Las características relacionadas con el procedimiento de administración en las que se evaluó la diferencia entre las administraciones con y sin aparición de EAs se muestran en la Tabla 44.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las administraciones con o sin aparición de EA en el régimen hospitalario, el tiempo de observación hospitalaria y la vía de administración de la quimioterapia IT. La detección de efectos adversos se asoció con la administración en régimen de ingreso hospitalario y con un mayor tiempo de observación hospitalaria ($p < 0,0001$ y $p = 0,032$, respectivamente). La utilización de PL fue significativamente superior en el grupo que no presentó toxicidad ($p = 0,016$).

Variable		Con toxicidad (N=45)	Sin toxicidad (N=224)	p
Vía de administración TIT	Punción Lumbar	42 (93,3%)	223 (99,6%)	0,016
	Reservorio Ommaya	3 (6,7%)	1 (0,4%)	
Régimen hospitalario	Ingresado	33 (73,3%)	95 (42,4%)	< 0,0001
	Ambulatorio	12 (26,7%)	129 (57,6%)	
Complicaciones durante el procedimiento	Sí	0	7 (3,1%)	0,230
	No	45 (100%)	217 (96,9%)	
Diferencia LCR extraído y volumen de mezcla administrado		5,7 (1,5 - 6)	5 (2,2 - 6)	0,746
Tiempo observación hospitalaria (horas)		54 (3,4 - 378)	2 (1 - 2,2)	0,032

Abreviaturas: LCR: Líquido Cefalorraquídeo; PL: Punción Lumbar; TIT: Triple Intratecal.

Tabla 44. Características relacionadas con el procedimiento comparadas en las administraciones con y sin toxicidad. Los valores se presentan en n (porcentaje) y mediana (RIQ).

Se evaluó la frecuencia de aparición de efectos adversos en función de la mezcla TIT utilizada. En las administraciones donde se produjo toxicidad la mezcla administrada fue la TIT3 en el 95,6% (43), la TIT2 en el 2,2% (1) y la TIT1 en el 2,2% (1) frente al 81,2% (182) TIT3, 3,6% (8) TIT2 y 15,2% (34) TIT1 en las administraciones donde no apareció toxicidad, no observándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,051$). Sin embargo, al comparar la administración de la mezcla TIT3 frente al resto de mezclas TIT conjuntamente (TIT1 más TIT2) en las administraciones con presencia o ausencia de toxicidad sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$), es decir que la aparición de efectos adversos se asoció con una edad del paciente mayor o igual a 3 años.

2.1.1.1. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA PRESENCIA DE TOXICIDAD EN LAS ADMINISTRACIONES DE QUIMIOTERAPIA TIT.

Para predecir la probabilidad o riesgo de presentar toxicidad debido a la administración de terapia TIT, se ha realizado un análisis de regresión logística, tomando como referencia la *Odds Ratio* ajustada, con un intervalo de confianza del 95%.

Se realizó un análisis de regresión logística univariado de las características relacionadas con la terapia TIT en las que se había observado relación con la aparición de toxicidad, incluyendo la indicación de administración de terapia TIT como profilaxis de la enfermedad en SNC, la administración de quimioterapia concomitante, la administración concomitante de HDMTX, HDARA-C, el número de administraciones TIT previas, el ingreso hospitalario, el tiempo de observación hospitalaria y la edad del paciente igual o mayor de 3 años.

Seguidamente, se realizó un análisis multivariado de regresión logística, donde se incluyeron todas las variables donde se observaba una asociación con la aparición de toxicidad en las administraciones de quimioterapia TIT.

Con el modelo de regresión logística multivariado, se obtuvo que el riesgo de aparición de toxicidad tras las administraciones de quimioterapia TIT es 4,37 veces mayor en pacientes ingresados y es 6,78 veces mayor en pacientes pediátricos de edad mayor o igual a 3 años. El análisis detallado de los resultados obtenidos se muestra en la Tabla 45.

Variable	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Indicación TIT: profilaxis del SNC	5,36 (1,29 – 22,31)	0,021	3,31 (1,32 – 5,42)	0,158
QT concomitante	0,33 (0,13 – 0,84)	0,020	0,43 (0,14 – 1,37)	0,087
HDMTX	2,37 (1,16 – 4,82)	0,017	1,59 (0,61 – 4,19)	0,959
HDARA-C	0,14 (0,02 – 1,06)	0,058		
Administración mediante PL	0,06 (0,01 – 0,62)	0,018	0,116 (0,01 – 3,22)	0,204
Nº TIT previas	0,92 (0,86 – 0,98)	0,016	0,92 (0,82 – 1,03)	0,505
Paciente Ingresado	3,73 (1,83 – 7,61)	<0,0001	4,37 (2,12- 9,03)	<0,0001
Tiempo de observación hospitalaria	1,00 (1,00 – 1,01)	0,057		
Edad ≥ 3 años	4,9 (1,15 – 21,29)	0,031	6,78 (1,55 – 29,66)	0,011

Tabla 45. Modelo de regresión logística para la presencia de toxicidad en las administraciones de quimioterapia TIT en pacientes pediátricos.

2.2. Población adulta

2.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes adultos (75% hombres), con una media de edad de $47,7 \pm 13,8$ años (rango: 20–72 años). Durante el período de estudio se realizaron 56 administraciones, es decir, 2,8 administraciones de quimioterapia TIT por paciente.

El 50% de los pacientes (10) estaban diagnosticados de LNH, el 30% (6) de LAL y el 15% (3) de LMA. Uno de los pacientes padecía una neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (Tabla 46).

En cuanto a las alteraciones neurológicas previas, un paciente presentaba polineuropatía axonal mixta y otro había sufrido una hemorragia del SNC. Sólo un paciente tenía afectación leucémica del SNC, cuyo diagnóstico principal era leucemia mieloblástica aguda.

Durante el periodo de estudio, 7 de los 20 pacientes fueron *exitus*. En dos casos fue debido a una infección, en 4 casos debido a la progresión de la enfermedad y en 1 caso debido a una complicación propia del TPH (síndrome de obstrucción sinusoidal). En ningún caso tuvo relación directa con el tratamiento IT.

2.2.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA TRIPLE INTRATECAL

2.2.2.1. Relacionadas con el Tratamiento

El 94,6% (53) de las administraciones de terapia TIT, del total de las 56 realizadas durante el estudio, se realizaron como profilaxis de la infiltración meníngea por células tumorales. Sólo se realizaron 3 procedimientos como tratamiento de la afectación del SNC ya establecida, todos en el mismo paciente.

El 70% (14) de los pacientes no habían sido tratados con quimioterapia TIT previamente a la inclusión en el estudio, siendo el número máximo de administraciones TIT recibidas por un paciente previo a la inclusión de 12.

La mediana de procedimientos recibidos por paciente previos a la administración del tratamiento TIT a estudio fue de 2 (RIQ: 0,25 – 7).

Edad (años), Media ± DE	47,7 ± 13,8
Sexo, % (N)	
Hombre	75% (15)
Mujer	25% (5)
Diagnóstico, %(N)	
LNH	50% (10)
LINFOMA CÉLULAS B GRANDES	30% (6)
LNH CÉLULAS DEL MANTO	10% (2)
LNH ANAPLÁSICO	5% (1)
LINFOMA DE BURKITT	5% (1)
LAL	30% (6)
LAL PRO-B	15% (3)
LAL B COMÚN	10% (2)
LAL PRE-B	5% (1)
LMA	15% (3)
LPA	5% (1)
LEUCEMIA MONOCÍTICA AGUDA	5% (1)
LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	5% (1)
NCDPB	5% (1)
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS PREVIAS	10% (2)
POLINEUROPATÍA	5% (1)
HEMORRAGIA SNC	5% (1)
ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA	5% (1)

**Abreviaturas: DE: desviación estándar; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Aguda Mieloide; LNH: Linfoma no Hodgkin; LPA: Leucemia Promielocítica Aguda; NCDPB: Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas; SNC: Sistema Nervioso Central.*

Tabla 46. Características clínicas y demográficas de los pacientes adultos a estudio.

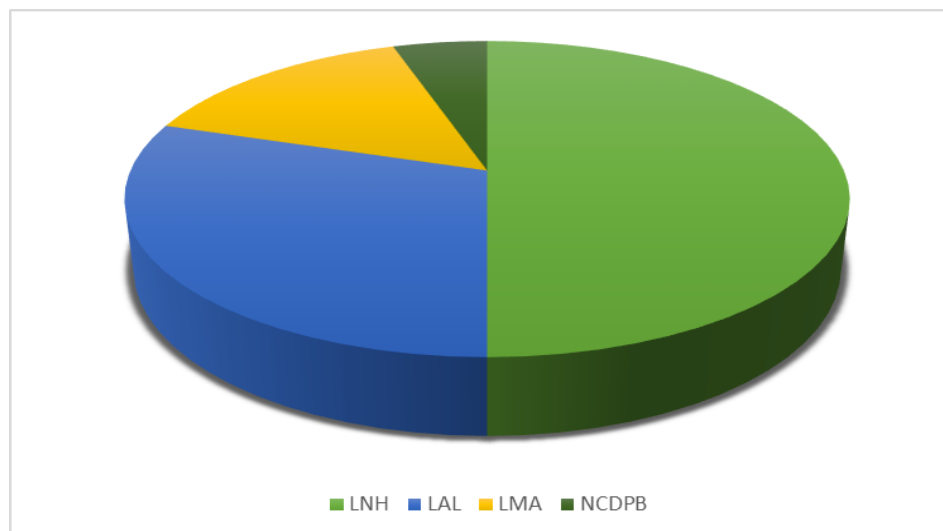


Figura 20. Distribución de los pacientes adultos según el diagnóstico.

El número total medio de tratamientos TIT recibidos por paciente al finalizar el periodo de estudio fue de $5,2 \pm 4,6$ [1 – 16].

La mediana del intervalo de tiempo entre administraciones fue de 28 días (RIQ: 20,5 – 51), siendo el tiempo mínimo transcurrido entre 2 procedimientos de 4 días y el máximo de 1 año, en este último caso, tras recaída de enfermedad en un paciente con un linfoma del manto.

Ningún paciente había sido tratado con radioterapia craneal o cráneo-espinal previamente al procedimiento a estudio. Sí se había administrado previamente, en 2 procedimientos (3,6%) en un mismo paciente, irradiación corporal total y se administró ICT concomitante al procedimiento en 10 administraciones (17,9%) en 5 pacientes, siempre formando parte de protocolos de acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En el 76,8% (43) de las administraciones el paciente estaba recibiendo quimioterapia sistémica concomitante. Las administraciones formaban parte de un protocolo/esquema de tratamiento (Anexo 11) en el 94,6% de los casos. Los protocolos/esquemas de tratamiento utilizados se muestran en la Tabla 47.

La administración concomitante de algún agente quimioterápico potencialmente neurotóxico tuvo lugar en el 75% (42) de los procedimientos. Los fármacos neurotóxicos administrados se describen en la Tabla 48.

En cuanto al riesgo emetógeno de la quimioterapia/ radioterapia administrada concomitantemente a la quimioterapia TIT, el riesgo fue nivel 1 en el 5,4% (3) de las administraciones, nivel 2 en el 3,6% (2), nivel 3 en el 42,9% (24) y nivel 4 en el 33,9% (19). En 8 procedimientos (14,3%), el paciente no estaba recibiendo concomitantemente a la terapia IT ni quimioterapia ni radioterapia.

Indicación	Código Protocolo	% (n)
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	LAL-AR/2011	23,2 % (13)
	LAL-07OLD	1,8% (1)
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	PETHEMA – LMA10	10,7 % (6)
LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA	PETHEMA LPA 2012	3,6 % (2)
LINFOMA NO HODGKIN	R-CHOP	14,3 % (8)
	R-EPOCH	5,4% (3)
	MTX-ARA-C-HD	3,6% (2)
	R-GEMOX-D	1,8% (1)
LEUCEMIA AGUDA REFRACTARIA/RECAÍDA	FLAG-IDA	5,4% (3)
ACONDICIONAMIENTO TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	FLU-MEL	3,6% (2)
	BEAM	3,6% (2)
	ICT-VP16-CFM	3,6% (2)
	ICT-CFM	14,3 % (8)

**Abreviaturas:* AR: Alto Riesgo; BEAM: Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalan; CFM: Ciclofosfamida; FLU-MEL: Fludarabina, Melfalan; ICT: Irradiación Corporal Total; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LPA: Leucemia Promielocítica Aguda; MTX-ARA-C-HC: Metotrexato y Citarabina a altas dosis; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; R-CHOP: Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona; R-EPOCH: Rituximab, Ciclofosfamida, Etoposido, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona; R-Gemox-D: Rituximab, Gemcitabina y Oxaliplatino; VP-16: Etopósido.

Tabla 47. Porcentaje de administraciones según el protocolo/esquema de tratamiento.

Fármaco	% (n)
Glucocorticoides dosis altas	48,2% (27)
Vincristina	39,2% (22)
Ciclofosfamida	28,6% (16)
Citarabina dosis altas	19,6 % (11)
Doxorrubicina	19,6 % (11)
Rituximab	19,6 % (11)
Metotrexato dosis altas	14,3 % (8)
Asparraginasa	12,5% (7)
Idarrubicina	12,5 % (7)
Etopósido	10,7% (6)
Daunorrubicina	8,9 % (5)
Fludarabina	8,9 % (5)
Carmustina	3,6% (2)
Ácido trans-retinóico	3,6% (2)

Tabla 48. Fármacos potencialmente neurotóxicos administrados concomitantemente a la TIT.

2.2.2.2. Relacionadas con el procedimiento de administración

Todos los procedimientos se llevaron a cabo mediante PL:

- Durante la realización de la PL, el paciente permaneció en sedestación en el 37,5% de los procedimientos y en decúbito lateral en el 62,5%.
- Tras el procedimiento, el paciente fue posicionado en decúbito supino en el 94,6% de las administraciones y en decúbito prono solo en el 5,4%.

El volumen de mezcla TIT administrado a todos los pacientes adultos fue de 8 mL; el volumen medio de LCR extraído en cada procedimiento fue de $5,2 \pm 2,2$ mL, siendo el volumen mínimo de LCR extraído de 1,25 mL y el máximo de 10 mL.

La diferencia media entre volumen de fármaco administrado y volumen de LCR extraído fue de $2,7 \pm 2,2$ mL.

Se premedicó a los pacientes en el 19,6% (11) de las administraciones de quimioterapia IT, siendo la premedicación más habitual (7 administraciones) la mepivacaína administrada subcutáneamente en la zona donde se iba a realizar la PL. También se utilizó como premedicación: metilprednisolona (4 procedimientos), metoclopramida (4 procedimientos) y ondansetron (2 procedimientos).

Sólo aparecieron complicaciones en la realización de la PL en 2 administraciones:

- En un caso, fue necesario llevar a cabo 2 intentos para realizar la administración.
- En otro caso, el paciente experimentó un dolor punzante en miembros inferiores inmediatamente posterior a la PL, que fue autolimitado.

En el 87,5% (49) de los procedimientos, el paciente estaba en régimen de ingreso hospitalario. El tiempo de observación hospitalaria medio en estos pacientes fue de 13 ± 11 días, siendo el tiempo mínimo de observación de 2 horas y el máximo de 40 días. En las 7 administraciones que se realizaron en hospital de día (régimen ambulatorio), el tiempo medio de observación hospitalaria fue de $2,8 \pm 0,7$ horas, siendo el tiempo máximo de observación de 4 horas.

En 24 administraciones (42,8%), se registró el tiempo de reposo tras la realización de la PL, siendo la mediana de 1 hora (RIQ: 1 -2) y el tiempo máximo de reposo de 4 horas.

2.2.3. TOXICIDAD REGISTRADA DURANTE EL TRATAMIENTO CON LA TRIPLE TERAPIA INTRATECAL

a) Toxicidad por paciente

Se registró algún EA en 14 de los 20 pacientes adultos incluidos en el estudio (70%). El número medio de toxicidades por paciente registradas durante el periodo de estudio fue de $1,5 \pm 1,7$ y la mediana fue de 1, apareciendo 6 EAs durante el estudio en 1 (5%) paciente, 4 EAs en 3 (15%) pacientes, 2 EAs en 3 (15%) pacientes y 1 EA en 7 (35%) pacientes (Anexo 9).

Los EAs registrados se resumen en la Tabla 49.

Toxicidad	% Pacientes (n)
Cefalea	45% (9)
Vómitos	35% (7)
Vértigos	16% (3)
Dolor Lumbar	10% (2)
Presíncope	5% (1)
Polineuropatía sensitivo-motora	5% (1)
Parestesias	5% (1)

Tabla 49. Eventos adversos registrados por paciente.

b) Toxicidad por administración

Se registró alguna toxicidad en 22 administraciones (39,3%), siendo el máximo de eventos adversos registrados en un mismo procedimiento de 3 (Tabla 50).

El 95,5% (21) de las administraciones donde se produjo algún EA tuvo lugar en pacientes ingresados.

Número de eventos adversos	% Administraciones (n)
0	60,7 % (34)
1	25 % (14)
2	12,5 % (7)
3	1,8 % (1)

Tabla 50. Número de eventos adversos por administración.

En el 22,7% (5) de las administraciones donde apareció algún EA el paciente estaba recibiendo concomitantemente ICT, en el 86,4% (19) quimioterapia y en el 68,2% (15) algún fármaco potencialmente neurotóxico. Los protocolos/esquemas

de tratamiento donde se produjeron los eventos y el porcentaje de EA se describen en la Tabla 51.

Indicación	Código Protocolo	% adm (n)	%EAs (n)	% adm con EAs
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA	LAL-AR/2011	23,2 % (13)	13,6% (3)	23,1%
	LAL-07OLD	1,8% (1)	0	0
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	PETHEMA – LMA10	10,7 % (6)	18,2% (4)	66,6%
LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA	PETHEMA LPA 2012	3,6 % (2)	4,5% (1)	50%
LINFOMA NO HODGKIN	R-CHOP	14,3 % (8)	9,1% (2)	25%
	R-EPOCH	5,4% (3)	13,6% (3)	100%
	MTX-ARA-C-HD	3,6% (2)	0	0
	R-GEMOX-D	1,8% (1)	0	0
LEUCEMIA AGUDA REFRACTARIA/RECAÍDA	FLAG-IDA	5,4% (3)	4,5% (1)	33,3%
ACONDICIONAMIENTO TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	FLU-MEL	3,6% (2)	9,1% (2)	100%
	BEAM	3,6% (2)	0	0
	ICT-VP16-CFM	3,6% (2)	0	0
	ICT-CFM	14,3 % (8)	22,7% (5)	62,5%

**Abreviaturas:* adm: administraciones; AR: Alto Riesgo; BEAM: Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalan; CFM: Ciclofosfamida; EA: Efecto Adverso; FLU-MEL: Fludarabina, Melfalan; ICT: Irradiación Corporal Total; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LPA: Leucemia Promielocítica Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; MTX-ARA-C-HC: Metotrexato y Citarabina a altas dosis; PETHEMA: Programa Español Para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; R-CHOP: Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona; R-EPOCH: Rituximab, Ciclofosfamida, Etoposido, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona; R-Gemox-D: Rituximab, Gemcitabina y Oxaliplatino; VP-16: Etopósido.

Tabla 51. Porcentaje de administraciones con efectos adversos según el protocolo/esquema de tratamiento.

El régimen quimioterápico administrado inmediatamente antes y hasta 72 horas después de la administración de la terapia TIT, en las administraciones donde se produjo algún EA, se recoge en la Tabla 52.

c) Descripción de los eventos adversos

Se registraron un total de 31 eventos adversos. La aparición de cefalea fue el evento más frecuente produciéndose 13 casos, seguido de vómitos (10 casos), vértigos (3 casos), dolor lumbar (2 casos), parestesias (1 caso), polineuropatía sensitivo-motora (1 caso) y presíncope (1 caso).

La mediana de tiempo de inicio de los eventos desde la administración de la terapia TIT fue de 20 horas (RIQ: 4–48 horas). La mediana de duración de los EAs fue de 48 horas (RIQ: 5–144 horas), siendo el tiempo mínimo de duración de 1 hora y el máximo de 30 días (en un caso de polineuropatía).

La mayoría de los EAs se clasificaron, en cuanto a la gravedad, como grado 1 (67,7%). Se produjeron 9 eventos grado 2 (29%) y un evento grado 3 (3,2%) (episodio de vértigo). No se produjo ningún EA grado 4 o 5.

Se administró tratamiento para el EA en el 77,4% de los casos (24), siendo los fármacos utilizados: metoclopramida (10), paracetamol (7), ondansetron (4), metamizol (1), paracetamol con cafeína y ergotamina (2), ibuprofeno (2), cafeína (1), dexametasona (1), petidina (1), clorpromazina (1), morfina (1) y betahistina (1).

PROTOCOLO TRATAMIENTO	Fase/Día administración TIT	QT concomitante	N EAs (%)
PETHEMA LPA 2012	Tercer Ciclo Consolidación/ Día +1	Idarrubicina, 12 mg/m ² /día IV, día + 1. Ara-C, 500 mg/m ² /día IV días +1 a +4. ATRA, 45 mg/m ² /día, días 1 a 15.	1 (4,5%)
R-CHOP	Ciclo 1/ Día 1	Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV, día 1 Adriamicina 50 mg/m ² IV, día 1 Vincristina 1,5 mg/m ² IV, día 1 Metilprednisolona 50 mg/m ² , día 1 a 5 Rituximab 375 mg/m ² IV día 1	2 (9,1%)
ICT-CICLOFOSFAMIDA	Acondicionamiento/Día - 7	Irradiación Corporal Total, día - 7 a - 5	1 (4,5%)
	Acondicionamiento/Día - 3	Ciclofosfamida 60 mg/kg, día - 3 y - 2	4 (18,2%)
LAL-AR/2011	Inducción-1/Día +1	Vincristina 1,5 mg/m ² IV, días 1. Daunorubicina 45 mg/m ² IV. días 1, Prednisona 60 mg/m ² y día, IV o VO., días 1 a 14	1 (4,5%)
	Inducción-1/Día +22	Vincristina 1,5 mg/m ² IV, días 1. Daunorubicina 45 mg/m ² IV. días 1, Prednisona 15 mg/m ² y día, IV o VO., días 21 a 28 L-asparaginasa 10.000UI/m ² IV, días 23-27	1 (4,5%)
	Consolidación Tardía-3/Día +1	Vincristina 1,5 mg/m ² IV, días 1. Metotrexato 1,5 mg/m ² IV. días 1, Dexametasona 20 mg/m ² y día, IV o VO., días 1 a 5 L-asparaginasa 10.000UI/m ² IV, día 3	1 (4,5%)

Abreviaturas: AR: Alto Riesgo; EAs: Efectos Adversos; ICT: Irradiación Corporal Total; LPA: Leucemia Promielocítica Aguda; QT: Quimioterapia; TIT; Triple Intratecal.

Tabla 52. Régimen de quimioterapia concomitante en las administraciones con aparición de efectos adversos (Parte I).

PROTOCOLO TRATAMIENTO	Fase/Día administración TIT	QT concomitante	N EAs (%)
FLAGIDA	Día - 1	Fludarabina 30 mg/m ² IV, 4 días. Citarabina, 2 g/m ² IV 4 días. Idarrubicina 8 mg/m ² , 4 días.	1 (4,5%)
R-EPOCH	Ciclo 1/ Día 1	Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV, día 5 Adriamicina 10 mg/m ² IV, día 1 a 4 Vincristina 0,4 mg/m ² IV, día 1 a 4 Metilprednisolona 60 mg/m ² , día 1 a 5 Etopósido 50 mg/m ² IV, día 1 a 4 Rituximab 375 mg/m ² IV día 1	3 (13,6%)
LAL B en 4ª Recaída	Fuera de protocolo	Vinblastina 7 mg/m ² IV, día 1 Daunorrubicina 30 mg/m ² IV, día 1 L-asparaginasa 10.000UI/m ² IV, día 1 a 4	1 (4,5%)
PETHEMA – LMA10	Inducción/Día 1	Idarrubicina 12 mg/m ² /día IV, días 1 a 3 ARA-C 200 mg/m ² /día IV, días 1 a 7	2 (9,1%)
	Inducción/Día 7	ARA-C 200 mg/m ² /día IV, días 1 a 7	1 (4,5%)
FLUDARABINA-MELFALAN	Acondicionamiento/Día -8	Fludarabina 30 mg/m ² IV, día -8 a -4	1 (4,5%)
	Acondicionamiento/Día -4	Fludarabina 30 mg/m ² IV, día -8 a -4 Melfalan 70 mg/m ² IV, día -3 a -2	1 (4,5%)

Abreviaturas: EAs: Efectos adversos; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; QT: Quimioterapia; TIT: Triple Intratecal.

Tabla 52. Régimen de quimioterapia concomitante en las administraciones con aparición de efectos adversos (Parte II)

i. Cefalea

La cefalea se presentó en 13 procedimientos (23,2%), apareciendo en un total de 9 pacientes (45%). La mediana de tiempo de inicio de la cefalea desde el procedimiento fue de 24 horas (RIQ: 8,5–60) y la mediana de duración de 72 horas (RIQ: 13–168), siendo el tiempo mínimo de duración de 1 hora y el máximo de 15 días.

El 69,2% (9) de las cefaleas fueron grado 1 y el 30,8% (4) grado 2.

Se administró tratamiento en el 92,3% (12) de los episodios, siendo el tratamiento utilizado: paracetamol (5), metamizol (3) e ibuprofeno (1).

- En un caso, donde la cefalea tuvo una duración de 15 días, se usó como tratamiento de la misma, cafeína con paracetamol y ergotamina.
- En otro caso, donde la duración de la cefalea fue de 8 días, se utilizó para el tratamiento: paracetamol, metamizol, petidina, ibuprofeno, cafeína y ergotamina.
- Se utilizó morfina junto con paracetamol, en un paciente cuyo episodio de cefalea tuvo una duración de 6 días.

Los pacientes estaban recibiendo concomitantemente quimioterapia que podía causar cefalea en el 61,5% de los casos (Tabla 53).

Frecuencia cefalea fármacos concomitantes	Fármacos	N cefalea (%)	Grado Cefalea	
			Grado 1	Grado 2
No	-	5 (38,5%)	5	0
Muy Frecuente	Citarabina Idarrubicina Rituximab Fludarabina	5 (38,5%)	3	2
Frecuentes	Metotrexato Asparaginasa	2 (15,4%)	0	2
Rara	Vincristina	1 (7,7%)	1	0

Tabla 53. Quimioterapia concomitante asociada a cefalea.

ii. Vómitos

Siete pacientes (35%) experimentaron vómitos tras la administración de la quimioterapia TIT, apareciendo en 10 administraciones (17,9%).

En todos los eventos se administró tratamiento al paciente: metoclopramida en monoterapia en 6 casos, junto con ondansetron en 3 casos y junto con ondansetron y clorpromacina en 1 caso.

En cuanto a la gravedad de los vómitos, el 80% fueron grado 1 y el 20% grado 2.

La mediana de tiempo de inicio de los vómitos desde la administración de la quimioterapia TIT fue de 11 horas (RIQ: 3,9–30) y la mediana de duración del evento de 36 horas (RIQ: 4,25-54), siendo la duración máxima de 6 días.

En la Tabla 54 se refleja el nivel emetógeno del tratamiento concomitante administrado a los pacientes que presentaron los episodios de vómitos, siendo en el 80% de los casos de nivel 3 o 4.

Nivel emetógeno	N vómitos (%)	Gravedad Vómitos	
		Grado 1	Grado 2
Sin QT/RT	1 (10%)	1	0
Nivel 1	1 (10%)	1	0
Nivel 2	0	0	0
Nivel 3	4 (40%)	2	2
Nivel 4	4 (40%)	4	0

**Abreviaturas: QT: quimioterapia; RT: radioterapia.*

Tabla 54. Vómitos registrados según el riesgo emetógeno de la quimioterapia/radioterapia concomitante.

La clasificación del nivel emetógeno del tratamiento concomitante en función de si aparecieron vómitos o no en la administración se describe en la Tabla 55.

Aparición de Vómitos	Riesgo emetógeno				
	Nivel 0* (N = 8)	Nivel 1 (N = 3)	Nivel 2 (N = 2)	Nivel 3 (N = 24)	Nivel 4 (N = 19)
Sí	1 (12,5%)	1 (33,3%)	0	4 (16,7%)	4 (21,1%)
No	7 (87,5 %)	2 (66,7%)	2 (100%)	20 (83,3%)	15 (78,9%)

*No quimioterapia o radioterapia emetógena concomitante.

Tabla 55. Frecuencia de aparición de vómitos según el riesgo emetógeno del tratamiento concomitante.

Agrupando el riesgo emetógeno en dos grupos, se obtuvo:

- Riesgo emetógeno alto (Nivel 3 y 4): se produjeron vómitos en el 18,6% (8) de las administraciones donde el riesgo emetógeno era alto y no aparecieron en el 81,4% (35).
- Riesgo emetógeno bajo (Nivel 0, 1 y 2): aparecieron vómitos en el 15,4% (2) de las administraciones donde el riesgo emetógeno era bajo y no ocurrieron en el 84,6% (11).

El riesgo emetógeno del tratamiento era alto en el 80% de las administraciones donde ocurrieron vómitos y en el 76,1% de las que no aparecieron, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en el riesgo emetógeno del tratamiento concomitante entre las administraciones donde aparecieron vómitos y aquellas en las que no aparecieron ($p = 0,791$).

iii. Vértigos

Se produjeron 3 episodios de vértigos en 3 pacientes diferentes (15%) durante el periodo de estudio. Sólo en uno de los casos el paciente recibió tratamiento con betahistina. La Tabla 56 recoge las principales características relativas a este EA.

	Grado	Tiempo inicio EA	Duración EA	QT concomitante con complicaciones neurológicas
Vértigos	1	48 horas	48 horas	Idarrubicina Citarabina
	2	24 horas	8 días	Idarrubicina Citarabina Ácido trans-retinoico
	3	24 horas	6 días	Idarrubicina Citarabina

**Abreviaturas: EA: Efecto adversos, QT Quimioterapia.*

Tabla 56. Descripción de los vértigos acontecidos durante el estudio.

iv. **Dolor Lumbar**

Tras dos procedimientos (3,6%), en dos pacientes diferentes (10%), se produjo la aparición de dolor lumbar grado 1, que no precisó tratamiento. Un episodio se inició a las 20 horas de la administración de la terapia TIT y el otro a las 4 horas; la duración fue de 48 horas y 2 horas, respectivamente.

v. **Polineuropatía sensitivo-motora**

Se produjo un episodio de polineuropatía sensitivo-motora (1,8%) a las 3 horas de administración de la quimioterapia TIT, con una duración de 30 días. Se clasificó, en cuanto a gravedad, como grado 2 y precisó tratamiento con dexametasona.

El paciente recibió concomitantemente a la administración de la quimioterapia TIT fármacos potencialmente neurotóxicos: ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,5 mg/m², rituximab 375 mg/m² y metilprednisolona 50 mg/m². La vincristina provoca de forma muy frecuente este efecto adverso.

vi. **Parestesias**

Tuvo lugar la aparición de parestesias grado 1 a la media hora de administración de un tratamiento TIT. La duración del episodio fue de 1 hora y no precisó tratamiento farmacológico. Se administró concomitantemente a la terapia TIT ciclofosfamida 60 mg/kg como parte del protocolo de acondicionamiento ICT-CFM.

vii. **Presíncope**

En un paciente, se produjo un episodio de presíncope a las 48 horas de la administración de la mezcla TIT, acompañado de cefalea. La duración del EA fue de 10 minutos y no requirió tratamiento.

viii. **Síndrome post-punción**

La aparición del síndrome post-punción ocurrió, en el caso de los pacientes adultos, en un solo paciente que presentó cefalea junto con vómitos y vértigos a las 24 horas de la realización de una administración.

El cuadro tuvo una duración de 6 días, precisó tratamiento sintomático con antieméticos (metoclopramida y ondansetron), analgésicos (paracetamol y morfina) y betahistina. La resolución del síndrome post-punción fue completa.

El paciente recibió concomitantemente a la administración de la quimioterapia TIT idarrubicina 12 mg/m² y citarabina 200 mg/m².

e) Relación de causalidad entre quimioterapia TIT y EAs.

Para evaluar la relación de causalidad entre la administración de la quimioterapia IT y los EAs aparecidos durante el estudio, se utilizó el Algoritmo de Naranjo¹⁸⁴, obteniéndose la siguiente relación:

- Probable en el 6,5 % (2) de los EAs.
- Posible en el 77,4% (24).

- Dudosa en el 16,1% (5).

Los EAs clasificados como una relación causal dudosa con la administración de la terapia TIT fueron la aparición de dolor lumbar, parestesia y polineuropatía sensitivo-motora. Como una relación causal probable, se clasificó la aparición de cefalea.

2.2.4. RELACIÓN DE LA PRESENCIA DE TOXICIDAD CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO

Se llevó a cabo una comparación de las variables recogidas durante el estudio entre los pacientes y las administraciones de quimioterapia TIT donde apareció o no algún efecto tóxico, estudiando la asociación de las diferentes variables con la aparición de toxicidad.

2.2.1.1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE LOS PACIENTES CON TOXICIDAD O SIN TOXICIDAD REGISTRADA

Se comparó la edad de los pacientes, el sexo, la presencia de alteraciones neurológicas previas y/o enfermedad leptomeníngea a la inclusión en el estudio y el diagnóstico principal entre los pacientes que presentaron o no algún EA durante el estudio. Sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la edad, que fue significativamente menor en los pacientes que presentaron toxicidad (Figura 21). Los resultados detallados se muestran en la Tabla 57.

Variable	Total Pacientes (N=20)	Con toxicidad (N=14)	Sin toxicidad (N=6)	p
Edad (años)	47,7 ± 7,8	43,3 ± 13,4	58,0 ± 8,6	0,011
Sexo masculino	15 (75%)	9 (64,9%)	6 (100%)	0,260
Alteraciones neurológicas previas o enfermedad leptomenígea	3 (15%)	3 (21,1%)	0	0,796
Diagnóstico principal				
LAL	6 (30%)	5 (35,7%)	1 (16,7%)	0,271
LMA	10 (50%)	6 (42,8%)	4 (66,7%)	
LNH	3 (15%)	3 (21,4%)	0	
NCDPB	1 (5%)	0	1 (16,7%)	

***Abreviaturas:** LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin; NCDPB: Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas.

Tabla 57. Características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin toxicidad. Los valores se presentan en n (porcentaje) y media ± desviación estándar.

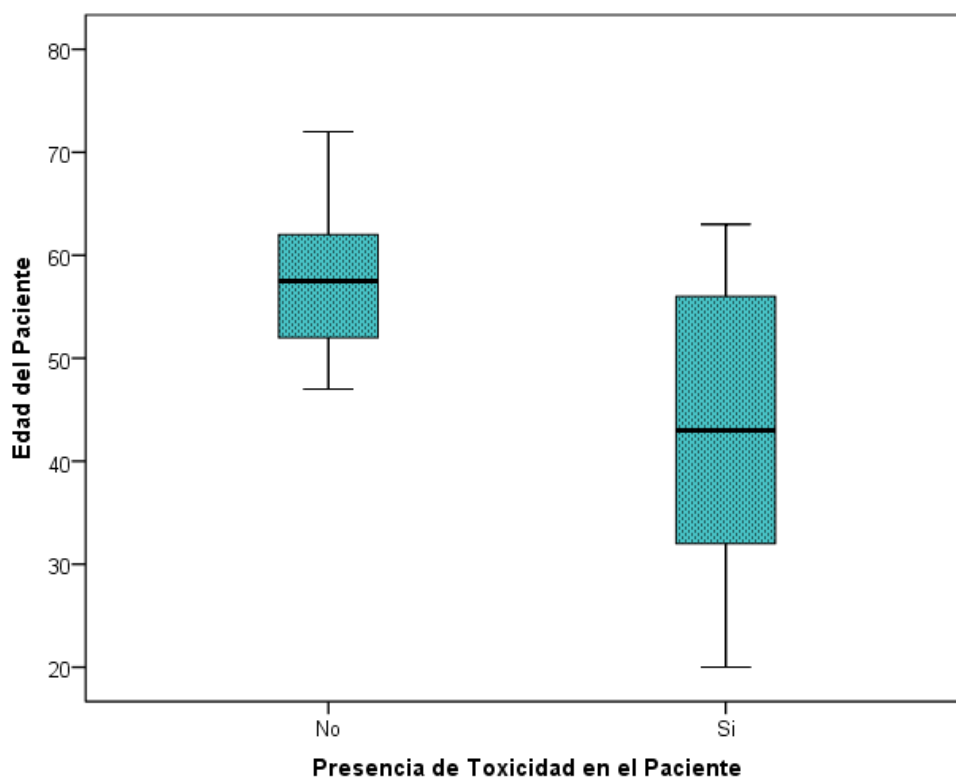


Figura 21. Representación gráfica de la edad de los pacientes adultos con o sin toxicidad.

Al analizar, mediante un análisis de regresión logística, si la edad se comportaba como factor predictor de la presencia de toxicidad en los pacientes tratados con quimioterapia TIT, obtuvimos que la menor edad es un factor de riesgo para la aparición de toxicidad (OR [IC95%] = 0,88 [0,78 – 1,00], p=0,060).

2.2.4.1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES ENTRE LAS ADMINISTRACIONES CON O SIN TOXICIDAD REGISTRADA

Se realizó un análisis de las características de los pacientes entre las administraciones donde se había producido algún EA y aquellas que no (Tabla 58).

La edad de los pacientes era diferente entre ambos grupos de administraciones, observándose una relación entre la menor edad y el riesgo de sufrir toxicidad en una administración de quimioterapia TIT (Figura 22).

Variable	Total Pacientes (N=56)	Con toxicidad (N=22)	Sin toxicidad (N=34)	p
Edad (años)	47,6 ± 12,7	43 (31,5 – 53,7)	52,5 (41,2 – 59,2)	0,019
Sexo masculino	43 (76,8%)	16 (72,7%)	27 (79,4%)	0,563
Alteraciones neurológicas previas o enfermedad leptomeníngea	19 (33,9%)	8 (36,4%)	11(32,4%)	0,757
Diagnóstico principal				
LAL	25 (44,6%)	8 (36,4%)	17 (50%)	0,386
LMA	8 (14,3%)	5 (22,7%)	3 (8,8%)	
LNH	22 (39,3%)	9 (40,9 %)	13 (38,2%)	
NCDPB	1 (1,8%)	0	1 (2,9%)	

**Abreviaturas: LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin; NCDPB: Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas.*

Tabla 58. Características de los pacientes adultos en las administraciones con y sin toxicidad. Los resultados se expresan como n (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico).

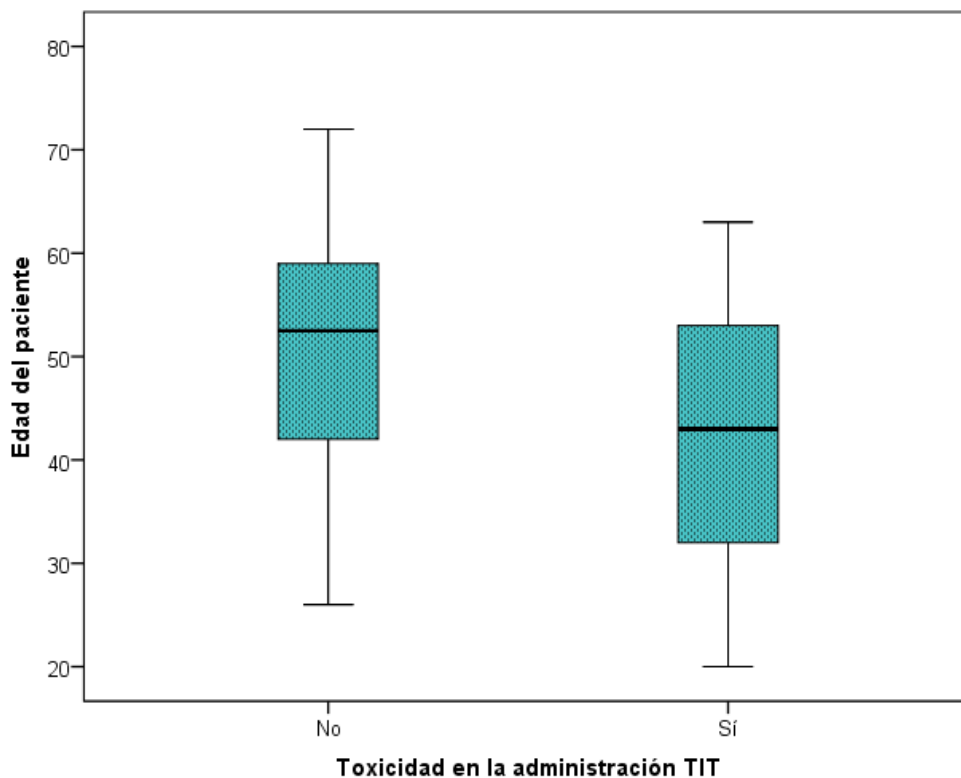


Figura 22. Representación gráfica de la edad de los pacientes adultos entre las administraciones donde apareció o no toxicidad.

2.2.4.2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA TRIPLE INTRATECAL ENTRE LAS ADMINISTRACIONES CON TOXICIDAD O SIN TOXICIDAD REGISTRADA

a) Características relacionadas con el tratamiento

Se realizó una comparación entre las características relacionadas con el tratamiento TIT entre los procedimientos donde ocurrió algún EA y aquellos en los que no. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 59.

Sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las administraciones con o sin toxicidad entre el intervalo de días entre administraciones TIT, observándose relación entre la aparición de toxicidad con las administraciones de quimioterapia IT y un menor intervalo.

Variable		Con toxicidad (N=22)	Sin toxicidad (N=34)	p
Indicación TIT	Profilaxis infiltración SNC	19 (86,4%)	34 (100%)	0,056
	Tratamiento infiltración SNC	3 (13,6%)	0	
Irradiación SNC previa o concomitante	Sí	6 (27,3%)	6 (17,6%)	0,391
	No	18 (81,8%)	27 (79,4%)	
QT concomitante	Sí	19 (84,6%)	24 (70,6%)	0,172
	No	3 (13,6%)	10 (29,4%)	
Fármacos NT concomitante	Sí	15 (68,2%)	27 (79,4%)	0,343
	No	7 (31,8%)	7 (20,6%)	
HDMTX concomitante	Sí	1 (4,5%)	7 (20,6%)	0,130
	No	21 (95,5%)	27 (19,4)	
HDARA-C concomitante	Sí	4 (18,2%)	7 (20,6%)	0,825
	No	18 (81,8%)	27 (79,4%)	
Nº de fármacos NT concomitantes		2 (0 – 4)	2,5 (1 – 4)	0,898
Nº TIT previas		1 (0 - 3)	4 (1- 8)	0,661
Intervalo días		20 (4 – 32)	31 (22–74)	0,010

**Abreviaturas: HDMTX: Metotrexato a altas dosis; HDARA-C: Citarabina a altas dosis; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; NT: Neurotóxico; QT: Quimioterapia; SNC: Sistema Nervioso Central; TIT: Triple Intratecal.*

Tabla 59. Características relacionadas con el tratamiento comparadas entre las administraciones con y sin toxicidad en pacientes adultos. *Los valores se presentan como n (porcentaje) y mediana (RIQ).*

b) Características relacionadas con el procedimiento de administración

Se evaluó si la diferencia entre el volumen de líquido cefalorraquídeo extraído y el administrado con los fármacos, la aparición de complicaciones durante el procedimiento, el tiempo de observación hospitalaria y la administración en régimen de ingreso hospitalario eran diferentes entre las administraciones donde se produjo algún EA y aquellas en las que no. Todas las administraciones en los pacientes adultos se habían realizado mediante PL. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 60.

Variable		Con toxicidad (N=22)	Sin toxicidad (N=34)	p
Complicaciones durante el procedimiento	Sí	2 (9,1%)	0	0,150
	No	20 (90,9%)	34 (100%)	
Régimen Hospitalario	Ingresado	21 (95,5%)	28 (82,4%)	0,148
	Ambulatorio	1 (4,5%)	6 (17,6%)	
Diferencia LCR extraído y volumen mezcla administrado		3,2 (2,7 – 5)	3 (0 – 3,6)	0,036
Tiempo observación hospitalaria (horas)		360 (90 - 600)	84 (3 - 462)	0,042

Abreviaturas: LCR: Líquido Cefalorraquídeo; PL: Punción Lumbar.

Tabla 60. Características relacionadas con el procedimiento comparadas entre administraciones con presencia o ausencia de toxicidad. Los valores se expresan como porcentaje y mediana (RIQ).

Existían diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de observación hospitalaria y en la diferencia entre volumen de LCR extraído y de fármaco administrado (Figura 23) entre las administraciones donde se registró o no toxicidad, observándose una relación entre la aparición/detección de toxicidad en los procedimientos y el mayor tiempo de observación hospitalaria y la mayor diferencia entre el volumen de LCR extraído y el volumen administrado.

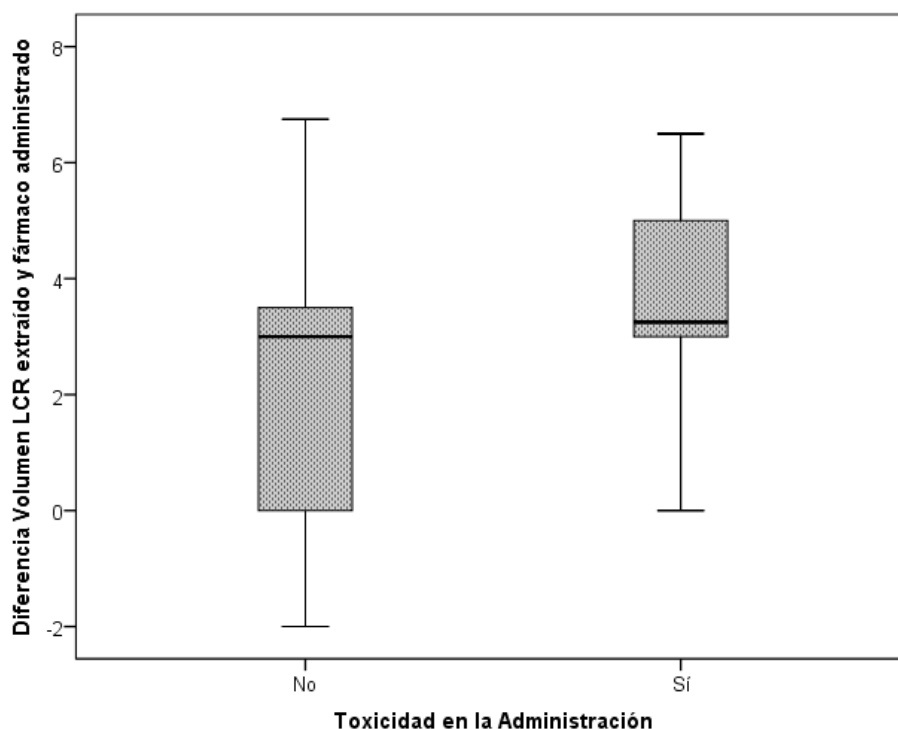


Figura 23. Representación gráfica de la diferencia de volumen entre el LCR extraído y la mezcla administrada, en las administraciones con ausencia y presencia de toxicidad, en pacientes adultos.

2.2.4.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA PRESENCIA DE TOXICIDAD EN LAS ADMINISTRACIONES DE QUIMIOTERAPIA TIT

Se realizó un análisis de regresión logística, siguiendo un patrón similar al descrito en los pacientes pediátricos. En los pacientes adultos, existían diferencias estadísticamente significativas entre las administraciones con presencia o ausencia de toxicidad en las variables: edad del paciente, el intervalo de días entre administraciones IT, el tiempo de observación hospitalaria y la diferencia entre el LCR extraído y volumen de mezcla inyectado. El análisis detallado se muestra en la Tabla 61.

Tras realizar el análisis de regresión logística univariante, se introdujeron en el modelo de regresión multivariado las variables: edad, diferencia de volumen de LCR extraído y de fármaco administrado y el tiempo de observación hospitalaria. Esta última variable se introdujo porque, a pesar de no observarse significación estadística en el análisis univariado, sí que mostraba una tendencia ($p < 0,15$).

Tras la realización del modelo, se observó que la edad y la diferencia de volumen de LCR extraído y de fármaco administrado era un factor predictor de aparición de toxicidad en las administraciones de quimioterapia TIT de forma independiente.

Variable	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad paciente	0,94 (0,90 – 0,98)	0,016	0,95 (0,91 – 0,99)	0,047
Intervalo de días entre TIT	0,99 (0,99 – 1,01)	0,289		
Tiempo de observación hospitalaria	1,01 (1,00 – 1,01)	0,065	1,01 (1,00 – 1,09)	0,109
Diferencia volumen LCR extraído y de fármaco administrado	1,32 (1,01 – 1,74)	0,047	1,39 (1,11 – 1,91)	0,046

Abreviaturas: LCR: Líquido cefalorraquídeo, TIT: Triple Intratecal.

Tabla 61. Modelo de regresión logística para la presencia de toxicidad en las administraciones en pacientes adultos.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

1. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLE INTRATECALES

1.1. Estabilidad química: Determinación de la concentración de metotrexato, citarabina e hidrocortisona

No se observó, en ninguna de las cuatro mezclas triple intratecales estandarizadas y conservadas a 25°C o 2-8°C, a ningún tiempo de medida, variación de la concentración mayor del 10% respecto a la concentración inicial (Figuras 24 – 31). Además, se constató la homogeneidad de los valores a lo largo del tiempo mediante la realización del test de Kolmogorov–Smirnov, obteniendo que, en todas las mezclas a temperatura ambiente y bajo refrigeración, los valores obtenidos se ajustan a una distribución normal ($p > 0,05$).

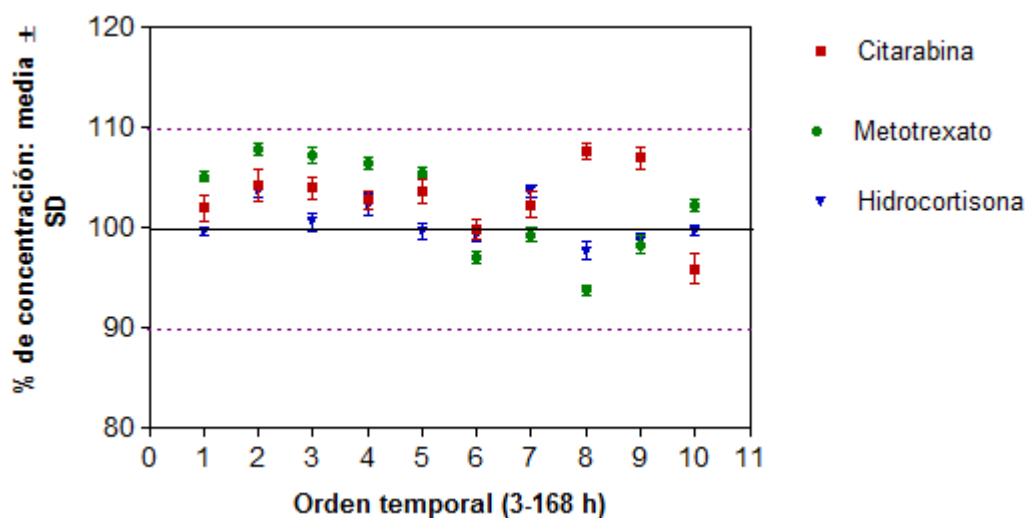


Figura 24. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT0, a 25°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

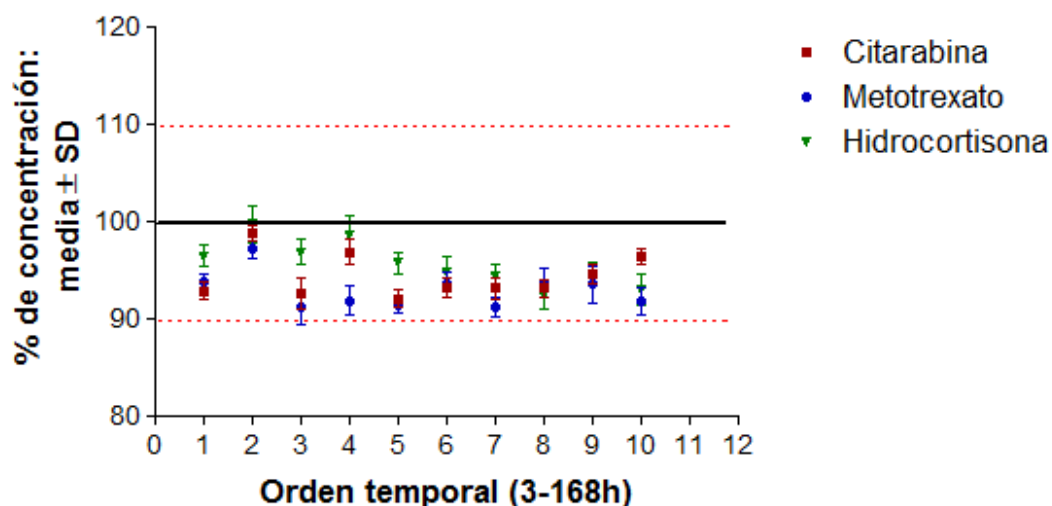


Figura 25. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT1, a 25°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente

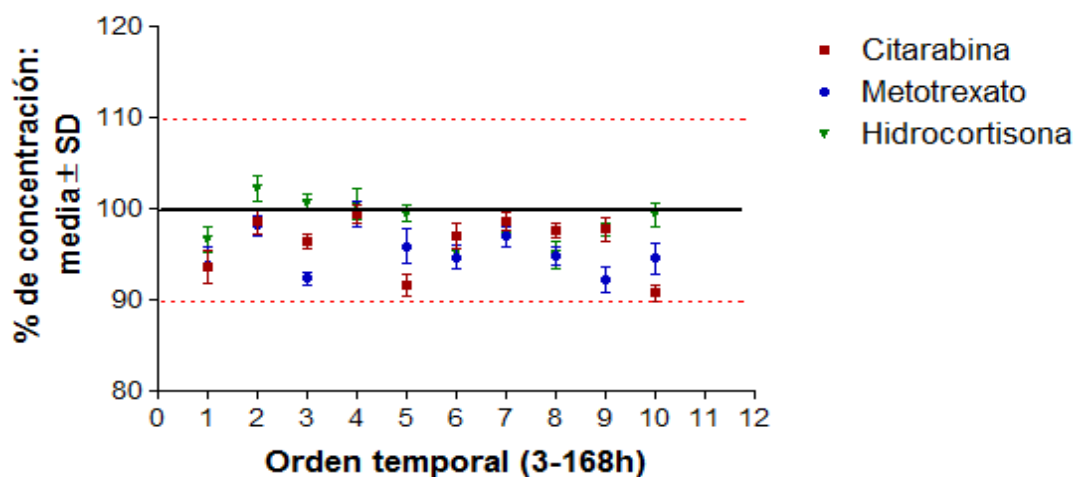


Figura 26. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT2, a 25°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

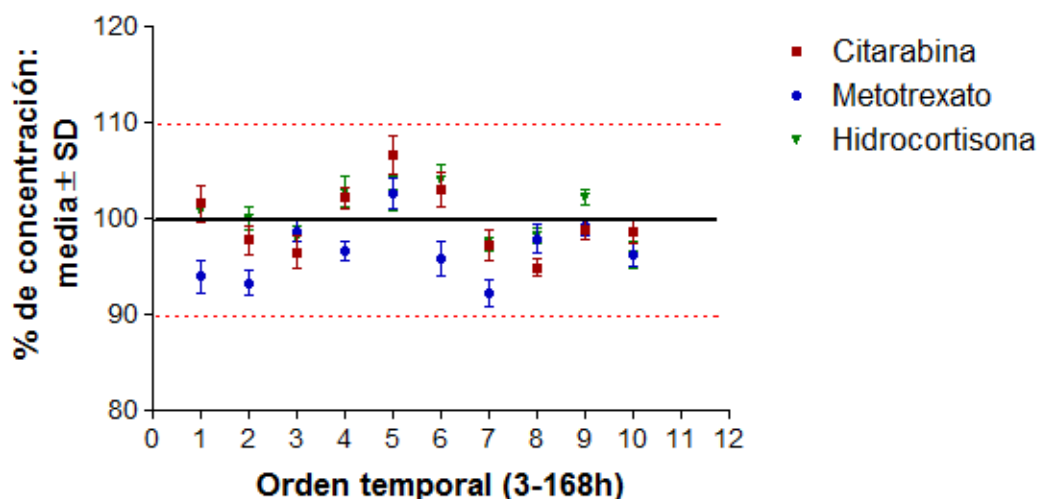


Figura 27. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT3, a 25°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

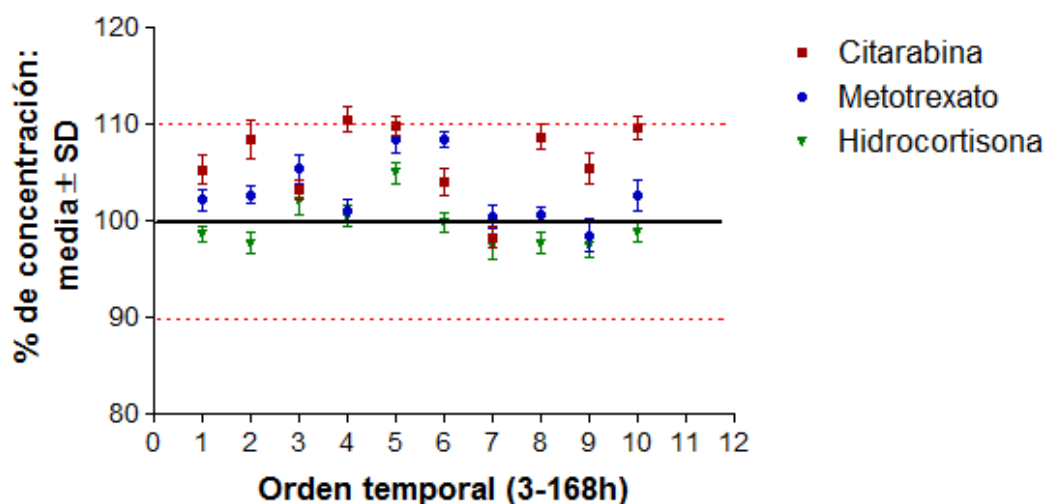


Figura 28. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT0, a 2–8°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

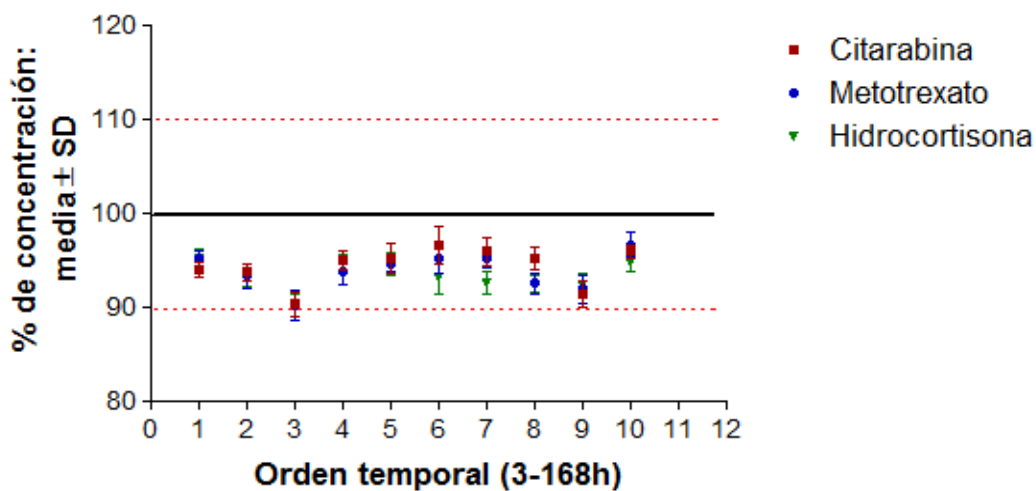


Figura 29. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT1, a 2–8°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

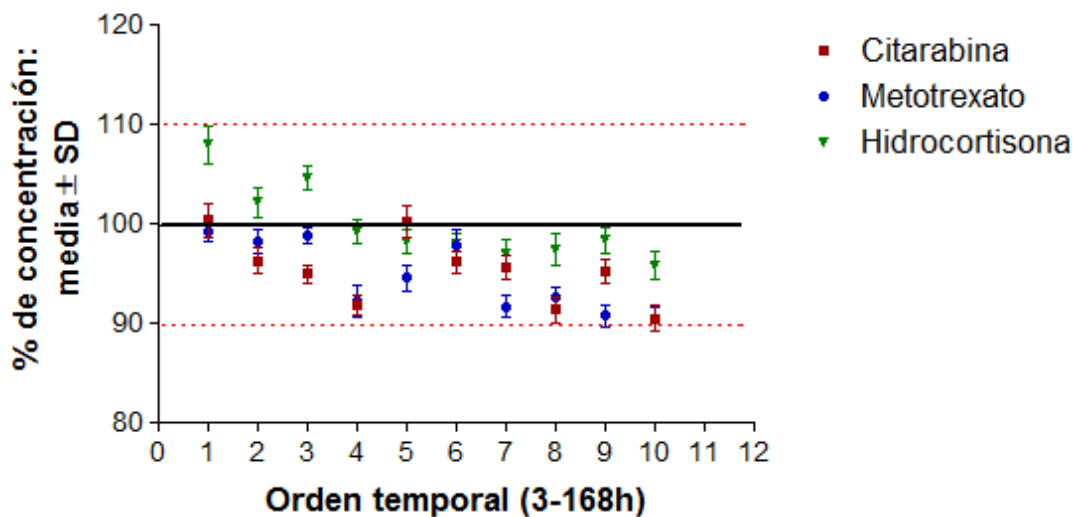


Figura 30. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT2, a 2–8°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente

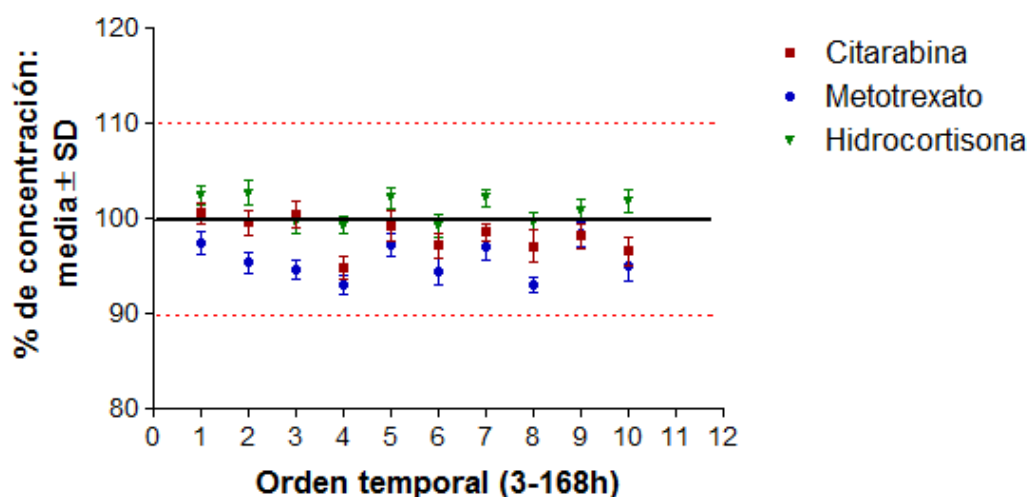


Figura 31. Porcentaje de concentración de los fármacos en la TIT3, a 2 – 8°C, a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente

Por tanto, la estabilidad química de las cuatro mezclas de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico a 25°C y 2-8°C es de al menos 7 días. En este caso, la temperatura de conservación no resulta ser un factor que afecte a la estabilidad química de las mezclas intratecales, en condiciones de uso, en el periodo ensayado (Figuras 32-34). Por otro lado, las variaciones tan pequeñas entre las concentraciones de los productos estudiados a lo largo del tiempo, son indicadoras de que tampoco parece haber interacciones químicas, durante la duración del ensayo, entre los tres fármacos.

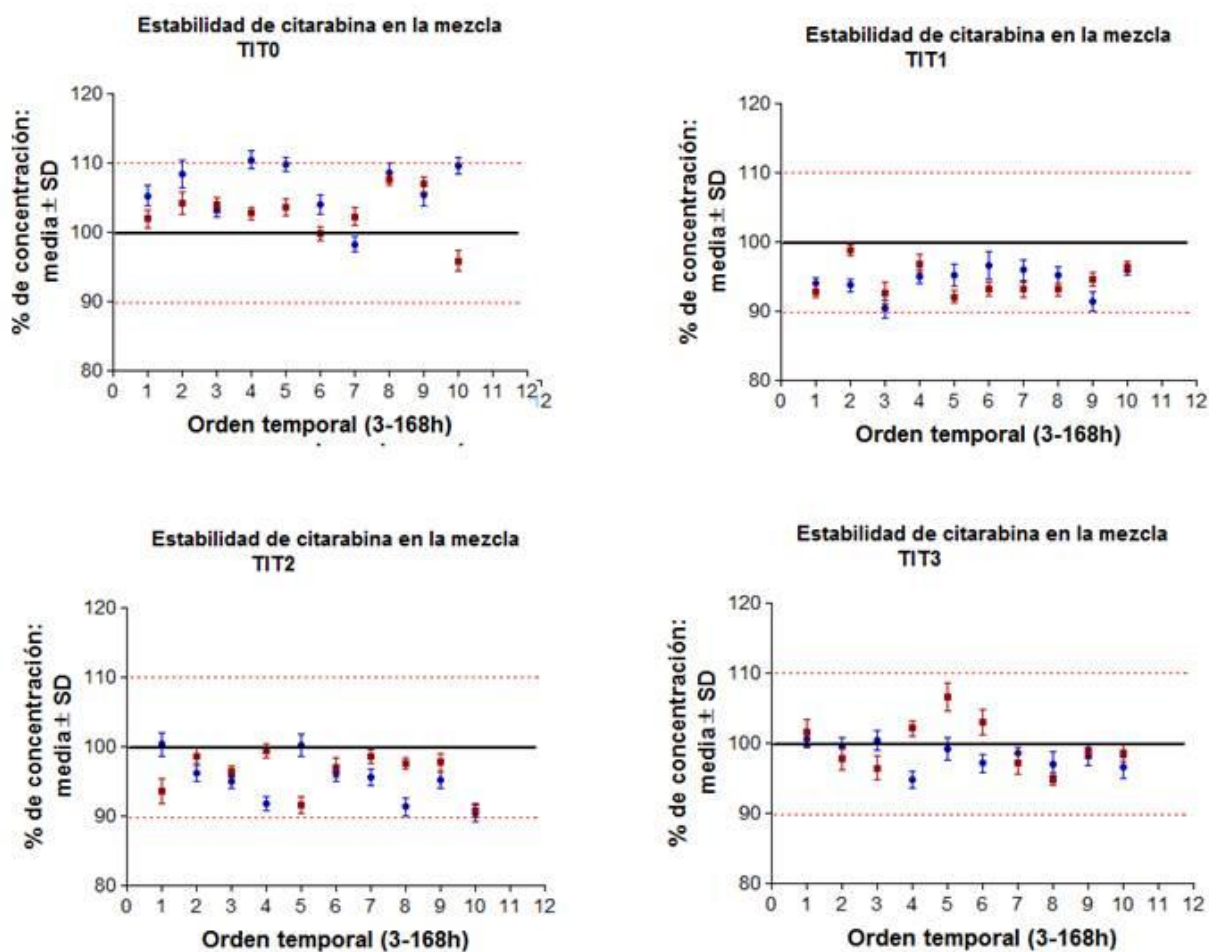


Figura 32. Porcentaje de concentración de citarabina en las 4 mezclas TIT, a 25°C (en rojo) y 2 - 8°C (en azul), a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

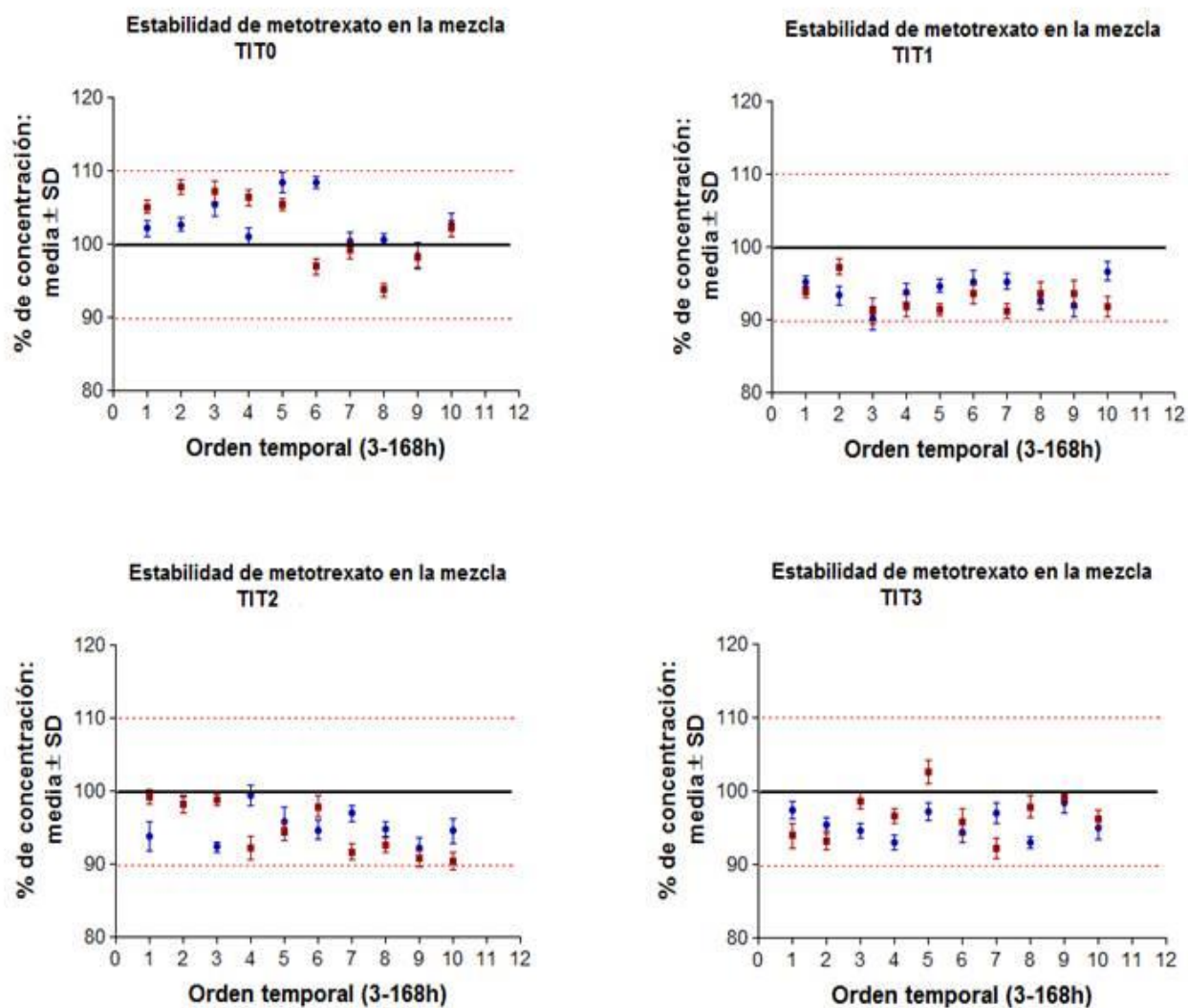


Figura 33. Porcentaje de concentración de metotrexato en las 4 mezclas TIT, a 25°C (en rojo) y 2-8°C (en azul), a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

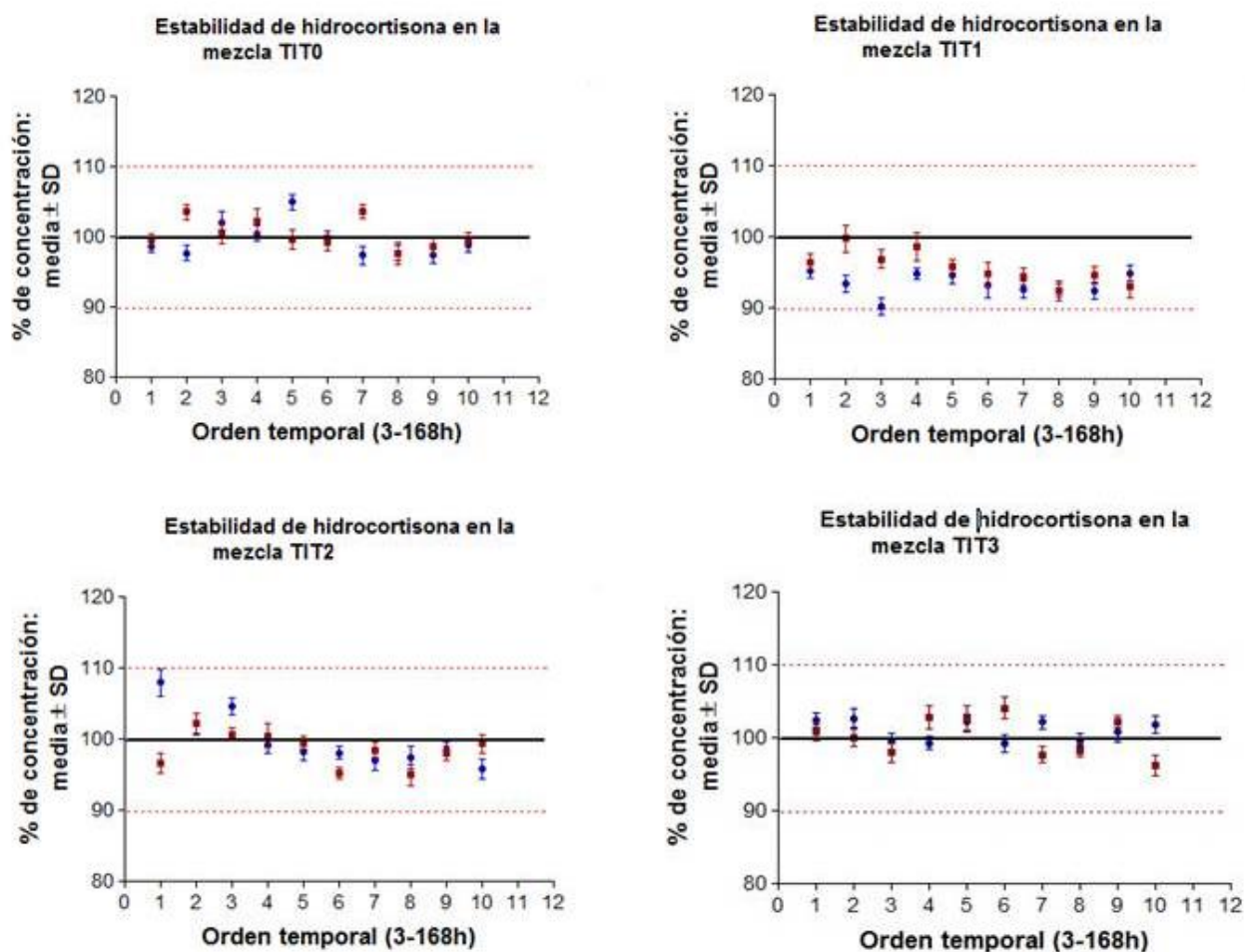


Figura 34. Porcentaje de concentración de metotrexato en las 4 mezclas TIT, a 25°C (en rojo) y 2-8°C (en azul), a los tiempos ensayados. Se expresan los límites del 10% como máximos admitidos para considerar que el fármaco es estable químicamente.

En 1978, Cradock y col.¹⁰¹ evaluaron la estabilidad de metotrexato, citarabina e hidrocortisona sodio succinato por separado en solución de Elliott B, ringer lactato y suero fisiológico 0.9%; observando que tanto metotrexato como citarabina eran estables durante 168 horas en los tres vehículos, mientras que hidrocortisona sodio succinato era estable 72 horas en suero fisiológico 0,9% y ringer lactato, y 24 horas en solución de Elliott B.

Los resultados obtenidos por Cheung y col.¹⁸⁰, que midieron en solución de Elliott B, ringer lactato, suero fisiológico 0,9% y suero glucosado 5% a 25°C la estabilidad de dos mezclas triple intratecales de metotrexato, citarabina e hidrocortisona sodio succinato (solución A con dosis de citarabina 50 mg, metotrexato 12 mg e hidrocortisona 25 mg en 12 mL de diluyente y la solución B con dosis de citarabina 30 mg, metotrexato 12 mg e hidrocortisona 15 mg en 12 mL de diluyente) parecen indicar que la estabilidad de cada fármaco no se veía afectada por la presencia de los otros dos, ya que la estabilidad de los tres fármacos en este estudio era similar a la obtenida por Cradock, siendo metotrexato y citarabina estables durante 24 horas en los 4 diluyentes a 25°C, mientras que hidrocortisona sodio succinato, en la solución B, se mostró inestable a las 24°C en la solución de Elliott B. Los autores achacaron la rápida descomposición de la hidrocortisona sodio fosfato en solución de Elliott B al mayor pH de este vehículo (7,1) con respecto a los otros utilizados en el estudio. Aunque, esta inestabilidad de hidrocortisona también puede estar influida por la concentración inicial del fármaco, ya que en la solución A con mayor concentración de hidrocortisona, sí permaneció estable, siendo el pH el mismo para las 2 soluciones.

Los estudios realizados por Zhang y col.¹⁸ y Trissel y col.¹⁷ en 1996 y 2002, respectivamente, donde evaluaron mediante HPLC la estabilidad de hidrocortisona sodio succinato, metotrexato sódico y citarabina en solución de Elliott B, obtienen resultados acordes con los resultados de Cradock y Cheung, mostrándose estables metotrexato y citarabina, a 23°C y 4°C, mientras que la hidrocortisona mostraba un mayor porcentaje de degradación a 23°C en ambos estudios.

Los resultados de nuestro estudio, coinciden con los resultados publicados en los estudios anteriormente mencionados, en cuanto a la estabilidad de metotrexato sódico y citarabina. La concentración de ambos fármacos no varió más del 10% de la concentración inicial, ni en las mezclas conservadas a temperatura ambiente, ni en las refrigeradas, pudiendo considerarse estables durante un mínimo de 7 días. Sin embargo, a diferencia de los estudios citados anteriormente donde la hidrocortisona mostró pérdidas que variaban del 11,4% al 38% a

temperatura ambiente y en solución de Elliott B, la hidrocortisona en nuestro estudio no mostró pérdidas mayores del 10% de la inicial a ningún tiempo, independientemente de la concentración de hidrocortisona inicial, de la temperatura de conservación y del pH inicial de la solución (aproximadamente 7 en todas las mezclas). Los resultados de nuestro estudio reflejan una mayor estabilidad de la hidrocortisona fosfato sódico respecto al succinato utilizado en el resto de estudios.

1.2. Estabilidad fisico-química

1.2.1. DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD FÍSICA

La máxima estabilidad física de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona sodio fosfato se presenta a pH cercano a la neutralidad¹⁸⁵. Todas nuestras mezclas triple intratecales permanecieron en pH cercanos a la neutralidad durante el periodo de estudio, no observándose la aparición de precipitados, turbidez o cambio de color a ningún tiempo de estudio en ninguna de las mezclas a ninguna temperatura. Estos datos son concordantes con los de los estudios realizados anteriormente, donde no se observó ningún cambio en la apariencia de las mezclas durante el desarrollo de los mismos^{17;18;180}.

1.2.2. DETERMINACIÓN DEL pH

El rango de pH que consideramos adecuado para las mezclas triple intratecales en la presente experiencia es de 7 a 7,5. Está descrito en la literatura que la administración por vía intratecal de preparados con rango de pH cercano al fisiológico del LCR, aproximadamente 7,3, favorece la tolerancia de las administraciones^{91;102}. Otros autores sugieren que son aptas para administración IT mezclas con pH de 4 a 8¹⁶. El pH de la solución de Elliott B, solución indicada para la administración IT de citarabina y metotrexato, es de 6 a 7,5¹⁷. Estos valores son más amplios que los del presente estudio, sin embargo se decidió acotar los valores entre 7 y 7,5 para acercarse más al rango fisiológico, dada la toxicidad inherente a los fármacos administrados, en un intento de mejorar la tolerancia por parte del paciente.

El pH del suero fisiológico 0,9% varía de 4,5 a 7¹⁸⁶, el de metotrexato, citarabina e hidrocortisona de 7-9, de 4-6 y de 7,5–8,5, respectivamente¹⁸⁵. Para

ajustar el pH de la mezcla triple intratecal al rango considerado aceptable, se usó en su preparación bicarbonato sódico (pH = 7–8,5)¹⁸⁷. Con esto se consiguió un pH a tiempo 0 en un margen de 7 a 7,2 en todas las mezclas triple intratecales, independientemente de las concentraciones de los fármacos. El pH se alteró con mayor rapidez en las mezclas conservadas a 25 °C que en aquellas conservadas a 4°C, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la media del valor de pH en la misma mezcla conservada a temperatura ambiente y refrigerada (Figura 35).

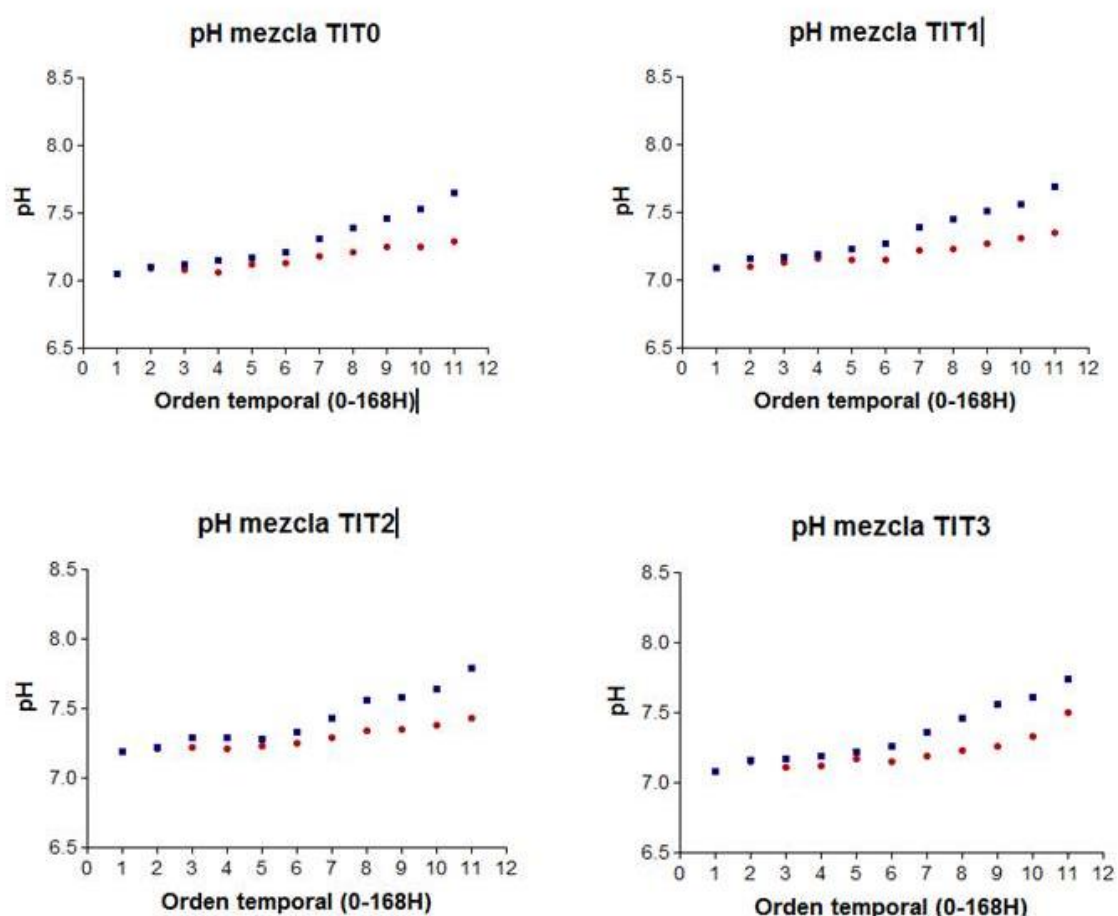


Figura 35. Variación del pH desde el tiempo 0 a las 168 horas en las distintas mezclas intratecales a 25°C (en azul) y 2 -8°C (en rojo).

Mediante la ecuación de la recta de pH frente a temperatura obtenida para cada una de las mezclas a diferentes temperaturas, podemos obtener el valor de tiempo teórico en el que el pH sobrepasó el límite máximo de pH considerado como adecuado en este estudio ($\text{pH} = 7.5$):

- Las mezclas TIT0, TIT1, TIT2 y TIT3 a temperatura ambiente, sobrepasaron el límite máximo de pH a las 133, 98, 75 y 88 horas, respectivamente.
- Las mezclas TIT0, TIT1, TIT2 y TIT3 refrigeradas, sobrepasaron el límite máximo de pH a 430, 390, 300 y 170 horas, respectivamente.

A la vista de lo anterior, quizá la refrigeración disminuye los cambios químicos (disminución de la energía termodinámica) que sufren los componentes de las mezclas TIT, manteniendo el pH durante un mayor periodo de tiempo. En cualquier caso, esto indica que la refrigeración es un factor que contribuye a la estabilidad de las mezclas estudiadas.

A pesar de considerarse que el pH no se mantuvo estable durante los 7 días de estudio, la distribución de los valores de pH era normal y por tanto homogénea. Esta discordancia obedece a que el rango de pH que se ha establecido como adecuado en este estudio se debe, tal y como se ha explicado anteriormente, a un intento de mejorar la tolerancia de la administración de la mezcla y no se ha buscado una variación del pH a lo largo del tiempo inferior al 10% del pH inicial, como en el caso de la concentración. Resumiendo, podemos afirmar que la refrigeración permite mantener las mezclas intratecales ensayadas terapéuticamente útiles durante, al menos, 7 días en el caso de la TIT1, TIT2 y TIT0 y durante 5 días en el caso de la TIT3; en tanto que su ausencia limita dicho uso a las 75 horas, en el caso de la TIT2, a las 88 horas, en el caso de la TIT3, a las 98 horas, en el caso de la TIT1, y a las 133 horas, en el caso de la TIT0, siempre desde el punto de vista de la tolerancia por el paciente.

No existen otros estudios que valoren la variación del pH con el tiempo en mezclas de características similares.

1.2.3. DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD

El rango de osmolaridad considerado como aceptable en las mezclas triple intratecales a estudio es de 280–310 mOsm/kg, ya que ha sido descrito en la literatura que la osmolaridad cercana a la fisiológica del LCR mejora la tolerancia de las mezclas administradas por vía intratecal.

Cradock y col.¹⁰¹, estudiaron las osmolaridad de metotrexato, citarabina e hidrocortisona diluidos a 2,5 y 1 mg/mL en solución de Elliott B, ringer lactato y suero fisiológico 0,9%. La osmolaridad de los vehículos solos o de las soluciones conteniendo los diferentes fármacos a las diferentes concentraciones no varió más del 10% del rango fisiológico del LCR, manteniéndose entre 253 y 309 mOsm/kg. Concluyendo estos autores que, a las concentraciones de fármacos utilizadas en su estudio, el diluyente era la principal entidad que contribuía a la osmolaridad.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos también parecen indicar que es el suero fisiológico 0,9% el componente de la mezcla que contribuye principalmente a la osmolaridad, ya que la osmolaridad se mantuvo estable, variando de 294 a 309 mOsm/kg durante el periodo de estudio, independientemente de la temperatura y de la concentración de fármacos en las diferentes mezclas intratecales estandarizadas, y siendo la osmolaridad teórica del suero fisiológico de aproximadamente 308 mOsm/kg¹⁸⁶.

Esta afirmación se refuerza con la existencia de una distribución homogénea de los valores de osmolaridad a lo largo de tiempo en todas las mezclas a las dos temperaturas de estudio, y ante la igualdad en la media de los valores de osmolaridad de la misma mezcla a diferente temperatura (Figura 36).

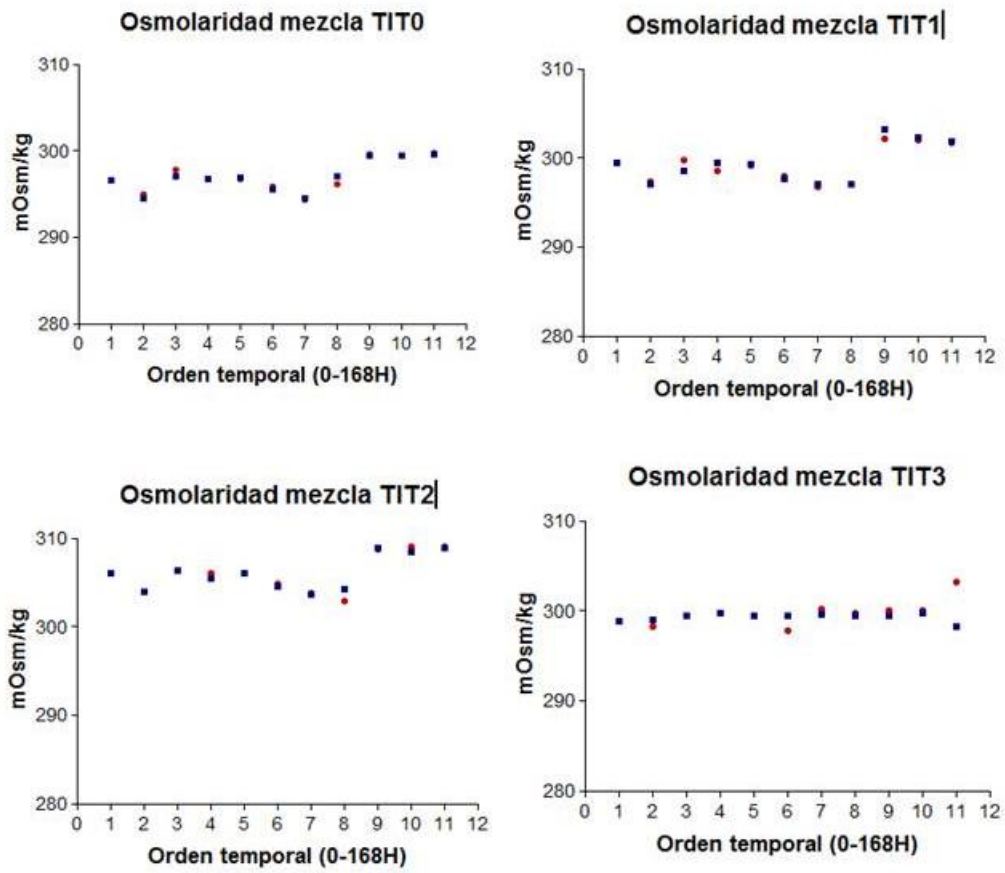


Figura 36. Variación de la osmolaridad desde el tiempo 0 a las 168 horas en las distintas mezclas intratecales a 25°C (en azul) y 2 -8°C (en rojo).

2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE MEZCLAS ESTANDARIZADAS TRIPLES

La utilización de quimioterapia triple intratecal para la prevención y tratamiento de la enfermedad leptomeníngea en hemopatías malignas y, en menor proporción, en algunos tumores sólidos, es una práctica ampliamente extendida²³. Sin embargo, a pesar de este uso habitual, existen pocos estudios publicados cuyo objetivo principal sea la evaluación de la toxicidad de esta quimioterapia triple intratecal¹⁸⁸. Con frecuencia los estudios se centran en la eficacia o efectividad de los diversos tratamientos y, solo de forma secundaria, se aportan datos de toxicidad.

La evaluación de la toxicidad asociada a la terapia IT, en general, está dificultada porque coexisten complicaciones derivadas del propio procedimiento de punción lumbar o inserción del reservorio *Ommaya*, con toxicidad directa de los fármacos administrados y los síntomas derivados de la administración simultánea de otros tratamientos por vía sistémica.

Antes de pasar a evaluar los resultados obtenidos para cada objetivo planteado realizaremos un análisis de la muestra incluida en el estudio, respecto a sus principales características.

2.1. Análisis descriptivo de la muestra

La muestra incluida en el estudio viene definida fundamentalmente por el diagnóstico de los pacientes, su edad y sexo, así como por la presencia de enfermedad leptomeníngea, el protocolo de tratamiento utilizado y la indicación del procedimiento IT.

2.1.1. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Todos los pacientes del estudio estaban diagnosticados de tumores hematológicos, a pesar de que el uso de la quimioterapia TIT en otra indicación (tratamiento de la meningitis neoplásica de tumores sólidos) no estaba definido como un criterio de exclusión de pacientes en el diseño del estudio. Este hecho es consecuencia de que la indicación principal del uso de la quimioterapia triple intratecal es la profilaxis o tratamiento de la infiltración meníngea por células leucémicas o linfomatosas.

En tumores sólidos no está establecido el uso profiláctico de tratamiento IT y, cuando ya existe afectación leptomeníngea, es bastante habitual el uso de radioterapia. Cuando se utiliza tratamiento IT, el fármaco más utilizado es el metotrexato en monoterapia, ya que la citarabina es relativamente inefectiva en pacientes con tumores sólidos⁴. También se utilizan otras opciones de tratamiento, como la citarabina liposomal, la tiotepa o el trastuzumab¹⁹. La utilización de cualquiera de estas opciones escapaba a los objetivos del presente estudio.

Según datos del estudio Globocan 2012, la incidencia de leucemia y LNH en el mundo es de 4,7 y 5,1 casos/100.000 habitantes y año¹⁸⁹, respectivamente. La incidencia de LAL es mucho mayor en niños que en pacientes adultos, representando las leucemias un tercio de los tumores infantiles diagnosticados cada año en España, y los tumores hematológicos (leucemias y linfomas) el 46% de los tumores diagnosticados en pacientes menores de 15 años¹⁹⁰.

La muestra de nuestro estudio corresponde a todos los pacientes tratados con quimioterapia TIT, según el protocolo estandarizado de preparación y administración de quimioterapia IT elaborado en el HCUVA, durante el periodo de estudio. El número de pacientes pediátricos tratados fue el doble que el de adultos (41 *versus* 20). Este hecho responde a varios motivos: en primer lugar, la unidad de Onco-hematología Infantil del HCUVA es centro de referencia para toda la Región de Murcia, mientras que existen Servicios de Hematología y Oncología de adultos en todas las áreas de salud de la comunidad; además, como ya hemos comentado, la incidencia de LAL es mayor en pacientes pediátricos que en adultos, y el uso de la quimioterapia TIT se encuentra muchos más extendido y protocolizado en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica que en la leucemia mieloide aguda o el linfoma no Hodgkin.

El número de administraciones fue muy superior en los pacientes pediátricos (269 vs. 56 en total; 6,6 vs. 2,8 por paciente), precisamente porque los protocolos de tratamiento de LAL incluyen un número mucho mayor de administraciones que cualquier otra indicación y este diagnóstico predomina en la población pediátrica.

La mayoría de estudios publicados sobre el uso de quimioterapia intratecal tienen como objetivo principal estudiar la eficacia del tratamiento TIT centrándose, generalmente, en una enfermedad hematológica concreta en un grupo concreto de pacientes. Los estudios más frecuentes se han realizado en LAL en pacientes pediátricos.

En el estudio de Sullivan y col.¹¹, donde comparaban la eficacia de la administración de doble terapia IT *versus* TIT, se incluyeron 114 pacientes pediátricos diagnosticados de LAL con enfermedad meníngea activa. Matloub y col.¹⁰ incluyeron a 2.027 pacientes pediátricos con LAL, para comparar la eficacia de MTX IT en monoterapia con la de la TIT para evitar las recaídas leucémicas en SNC, al igual que en el estudio de Lin y col.¹⁷⁸ o Liu y col.¹⁷⁶ donde se evaluaba la eficacia de la quimioterapia TIT para prevenir la recaída en SNC sin administración concomitante de radioterapia. Por tanto, la mayoría de los datos publicados en pacientes pediátricos provienen de pacientes con LAL, lo cual coincide con el diagnóstico mayoritario en nuestra serie (85,4% de los pacientes), si bien también se han incluido pacientes con LMA y LNH.

En pacientes adultos con LAL los estudios no suelen incidir en la toxicidad de la TIT, aportando algunos datos de forma conjunta con el resto de toxicidades^{150;151;174}. Son más frecuentes los estudios donde se evalúa el uso de quimioterapia IT en pacientes con meningitis neoplásica consecuencia de un tumor sólido o linfoma, como es el caso de los estudios publicados por Hitchins y col.¹⁵³ o Kim y col.¹¹² Ambos estudios estaban diseñados para evaluar la eficacia del tratamiento. Todos los pacientes adultos en nuestro estudio estaban diagnosticados de un tumor hematológico, y en la mayoría (95%) se utilizó la quimioterapia intratecal como profilaxis de la infiltración meníngea en tumores hematológicos, usándose como tratamiento en sólo un paciente.

2.1.2. SEXO

La población de hombres en la muestra pediátrica de este estudio fue ligeramente superior a la de mujeres (58,5% hombres *versus* 41,5% mujeres) y ampliamente superior en la población adulta (75% hombres *versus* 25% mujeres). Esta mayoría de varones, encaja con los datos epidemiológicos de estas enfermedades, donde las tasas de incidencia son siempre mayores en hombres que en mujeres¹⁹¹. Según Globocan 2012¹⁸⁹, la incidencia de LNH es de 6,1 casos por cada 100.000 habitantes y año en el caso de los hombres y de 4,1 en mujeres; y en leucemias es de 5,6 y 3,9 casos por cada 100.000 habitantes y año, en hombres y mujeres, respectivamente.

2.1.3. EDAD

La edad de inclusión varía entre los estudios publicados previamente sobre administración de quimioterapia TIT en pediatría. Matloub y col.¹⁰ incluyeron pacientes con edad comprendida entre 0 y 10 años. Sin embargo, Bhojwani y col.¹²¹ y Mahoney y col.¹¹³, incluyeron pacientes hasta 18 años. Sullivan y col.¹¹ no indicaron la edad de sus pacientes a estudio, describiendo únicamente que se incluyeron pacientes en edad pediátrica. Los pacientes incluidos en el estudio de Lin y col.¹⁷⁸ tenían un rango de edad de 0,3 a 15 años. En nuestro estudio, la edad de los pacientes pediátricos estaba comprendida entre 1 y 14 años.

Esta variabilidad en la edad pediátrica se debe a que no existe consenso sobre si los pacientes adolescentes (15 a 18 años) deben ser considerados pacientes pediátricos o adultos y la inclusión en una u otra categoría viene condicionada por la organización propia de la institución. En España se suele clasificar un paciente como pediátrico hasta los 15 años; sin embargo, los protocolos habitualmente utilizados para el tratamiento de linfomas y leucemias agudas en nuestro entorno, consideran como edad de inclusión en protocolos de tratamiento pediátricos de 0 a 18 años^{28;146}. A pesar de esto, en nuestra población no se incluyó ningún paciente entre 15 y 18 años, estando este hecho probablemente relacionado con que la máxima incidencia de LAL se produce entre los 2 y 5 años y disminuye en niños mayores de 10 años¹⁹¹.

En cuanto a los pacientes adultos, según datos epidemiológicos, el diagnóstico de leucemias en la edad adulta se produce mayoritariamente en adultos jóvenes y sufre un nuevo incremento a partir de los 50 años¹⁹¹. En cuanto al LNH, diagnóstico mayoritario en la muestra de este estudio (50%), la edad promedio de diagnóstico es de 45 a 55 años¹⁹⁰. Estos datos coinciden con la edad de nuestra muestra de pacientes, siendo la media de 47,7 años.

2.1.4. ENFERMEDAD LEPTOMENÍNGEA

La presencia de enfermedad leptomeníngea activa al diagnóstico en nuestros pacientes fue del 5%, apareciendo en 2 pacientes pediátricos diagnosticados de LAL y linfoma de Burkitt y en 1 paciente adulto diagnosticado de LMA. Estos datos coinciden con los datos recogidos en la literatura, que sitúan la incidencia de enfermedad leptomeníngea al diagnóstico en leucemias agudas y linfoma de alto grado de malignidad en menos del 10%^{1;15}.

La presencia de recaída aislada en SNC, se produjo en uno de los pacientes pediátricos con infiltración leucémica en SNC al diagnóstico, siendo este paciente considerado de alto riesgo de recaída a este nivel (SNC-3). No se produjo recaída aislada en SNC en ningún otro paciente durante el periodo de estudio, coincidiendo con los datos bibliográficos que sitúan el riesgo de recaída en leucemias agudas y LNH de alto grado de malignidad en menos del 5% en los pacientes que reciben profilaxis del SNC con quimioterapia IT²³, como es el caso de nuestra muestra de pacientes.

2.1.5. IRRADIACIÓN DEL SNC

Durante la realización del estudio, se observaron dos tipos diferentes de irradiación del SNC: radioterapia craneal e irradiación corporal total.

Sólo se administró radioterapia cráneo-espinal en un paciente pediátrico, con afectación del SNC al diagnóstico, que tras recibir tratamiento con quimioterapia sistémica y TIT presentó una recaída extramedular precoz, y en ningún paciente como tratamiento preventivo. La ausencia de administración de radioterapia en nuestros pacientes coincide con los numerosos estudios que describen la eficacia similar como profilaxis de la infiltración meníngea del tratamiento con terapia TIT y la radioterapia craneal o cráneo-espinal, teniendo esta última más efectos adversos. Por lo que suele reservarse el uso de la radioterapia craneal para el tratamiento, en determinados pacientes, de la infiltración meníngea ya establecida^{4;15;21}, como es el caso de nuestro paciente.

Sancho y col.^{166;192} publicaron los datos del Registro Español de Pacientes que Reciben Quimioterapia Intratecal (QUIT), sobre la práctica habitual en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad en SNC en leucemias agudas y LNH en pacientes adultos, en nuestro entorno. De los 265 pacientes con leucemia aguda y los 228 con LNH incluidos en los registros, sólo se utilizó la radioterapia en un paciente con LMA e infiltración meníngea y en 6 pacientes con LNH (4 como tratamiento/ 2 como profilaxis). Por tanto se puede observar que el uso de radioterapia craneal en los hospitales de nuestro entorno es muy reducido, al igual que en nuestro estudio, tal y como se define en la evidencia disponible.

El uso de irradiación corporal total concomitante o previamente a la terapia TIT fue más frecuente, utilizándose en el 13,1% de los pacientes (3 pediátricos y 5 adultos). La irradiación corporal total se utiliza como parte de algunos protocolos

de acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos, administrando generalmente dosis de radiación de 12 a 13 Gy en dosis fraccionadas^{15;28;193}. No existen estudios que evalúen el uso concomitante de ICT con la quimioterapia IT como parte del régimen de acondicionamiento^{15;194}. Sin embargo, a pesar de la falta de evidencia del uso combinado de ICT con quimioterapia IT y de que el uso combinado de irradiación en el SNC y quimioterapia IT podría aumentar los efectos tóxicos, existen protocolos de tratamiento, principalmente en LAL, que recomiendan este uso combinado^{195;196}, utilizándose en determinados pacientes en el HCUVA (se ha usado en 7 pacientes durante el periodo de estudio).

Ganem y col.¹⁹⁷ evaluaron 82 pacientes con LAL en remisión post-trasplante y concluyeron que el uso de quimioterapia IT post-TPH era innecesario si el paciente había recibido ICT durante el régimen de acondicionamiento, debido al bajo riesgo de recaída en SNC tras la administración de esta terapia. Acorde con estos resultados, el protocolo para el tratamiento de la LAL en pacientes pediátricos de alto riesgo LAL-AR-N-2005, recomienda el uso de profilaxis TIT post-TPH en todos los pacientes excepto en aquellos donde la radioterapia formase parte del protocolo de acondicionamiento del TPH.

2.1.6. INDICACIÓN QUIMIOTERAPIA TIT

En el 95% de nuestros pacientes se usó la quimioterapia TIT como profilaxis de la infiltración neuromeningea, lo cual es lógico, dada la baja incidencia de afectación del SNC al diagnóstico y la baja incidencia de recaída en el SNC en pacientes con estas patologías que reciben una profilaxis adecuada.

Estos datos son similares a los obtenidos en los pacientes registrados en el QUIT, en el cual en el 89% de los pacientes con leucemia aguda y en el 92,2% de los diagnosticados de LNH que recibieron quimioterapia TIT, la intención fue profiláctica.

2.1.7. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL TUMOR HEMATOLÓGICO

El uso de profilaxis o tratamiento de la infiltración neuromeningea forma parte de los protocolos actuales de tratamiento de los tumores hematológicos, indicando, en la mayoría, el régimen de administraciones a llevar a cabo.

Actualmente, para el tratamiento de las leucemias agudas en España, se encuentra ampliamente extendido el uso de los protocolos PETHEMA, en los cuales se recomienda el uso de terapia TIT con metotrexato, citarabina e hidrocortisona, para la profilaxis y tratamiento de la infiltración en SNC, siendo por tanto esta terapia la usada mayoritariamente en nuestro entorno con esta indicación^{166;192}, incluso cuando el protocolo utilizado no forma parte de los protocolos PETHEMA.

El uso de la profilaxis de la infiltración neuromeníngea en el tratamiento de la LAL, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, está claramente definido en los protocolos utilizados, administrándose un diferente número de dosis en función del riesgo de recaída en SNC (Tabla 1)²⁸. Por el contrario en la profilaxis del SNC en LMA y LNH, no existen criterios tan uniformes, debido al menor riesgo de recaída en SNC.

En niños con LMA, el protocolo SHOP-LMA-2007, utilizado actualmente en el HCUVA, define el número de dosis de terapia TIT y su pauta de administración. Sin embargo, en adultos el protocolo PETHEMA-LMA 10, para el tratamiento de la LMA en pacientes menores de 65 años sólo incluye la utilización de quimioterapia IT a discreción del centro y el PETHEMA-LMA 2014, para mayores de 65 años, indica que sólo se administrará terapia TIT en pacientes con infiltración meníngea al diagnóstico. En LNH, la administración de profilaxis en SNC no suele estar completamente establecida en la mayoría de los protocolos de tratamiento e incluso puede no administrarse, dependiendo de los factores de riesgo de recaída en el SNC del paciente.

Por tanto, no es de extrañar que en nuestro estudio el 80,3% de las administraciones se realizasen como parte de un protocolo de tratamiento de LAL.

El 7,4% de las administraciones realizadas formaban parte de un protocolo de acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos. El uso de profilaxis IT durante el régimen de acondicionamiento es muy controvertido debido a que la evidencia de su utilidad es limitada. Según un estudio realizado por el European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), que incluyó 90 centros donde se realizaban trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos, el 53% de los centros administraban profilaxis IT como parte del régimen de acondicionamiento, principalmente en pacientes con LAL y LMA, a pesar de no existir estudios de eficacia¹⁹⁴. La EBMT no recomienda el uso rutinario

de profilaxis IT como parte de los regímenes de acondicionamiento si no ha habido previamente afectación del SNC¹⁹⁴.

Existen estudios donde se evaluó la eficacia de la profilaxis IT post-TPH y donde se concluyó que el riesgo de recaída en SNC era similar tras TPH con o sin administración de quimioterapia TIT post-TPH¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

Sin embargo, estas recomendaciones no coinciden con las de algunos de los protocolos utilizados habitualmente en nuestro entorno. Así, el protocolo LAL-AR-2011 para el tratamiento de la LAL de alto riesgo BCR/ABL negativa en pacientes adultos, indica explícitamente el uso de profilaxis TIT en los días -7 y -4 del régimen de acondicionamiento de TPH¹⁹⁵. El protocolo para el tratamiento de la LAL de alto riesgo en pacientes pediátricos LAL-AR-N-2005 recomienda el uso de profilaxis IT post-TPH, con 6 dosis de quimioterapia TIT 6 meses después de la realización del TPH, usando la quimioterapia TIT en base a esta recomendación en un paciente pediátrico en nuestro estudio.

2.2. Discusión por objetivos

2.2.1. DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA TIT Y VALORAR EL NIVEL DE CONCORDANCIA CON EL PROTOCOLO ESTABLECIDO

a) Vía de administración del tratamiento intratecal

La administración de quimioterapia intratecal mediante el reservorio *Ommaya* está indicada en aquellos pacientes que van a precisar tratamientos frecuentes y prolongados del SNC y en aquellos en los que la punción lumbar supone una técnica muy difícil. Para la profilaxis de la infiltración neuromeningea, se considera, en general, más adecuada la administración mediante vía lumbar, a pesar de los riesgos inherentes a esta vía de administración, como son: incomodidad del paciente, posibilidad de síndrome post-punción, riesgo de punción traumática o inadecuada distribución del fármaco en el LCR¹³⁷. Esta recomendación está reflejada en el protocolo establecido en el HCUVA para la administración de quimioterapia IT.

En los pacientes de nuestro estudio, se administró la quimioterapia TIT mediante PL en prácticamente todos los procedimientos. Sólo se utilizó la

colocación de un reservorio *Ommaya*, en un paciente pediátrico con afectación leucémica meníngea y que presentaba características físicas que complicaban la realización de la PL (paciente encamado con obesidad, déficits motores, y polineuropatía previa).

En la mayoría de los estudios de administración de triple terapia IT no se detalla la vía de administración. Hitchins y col.¹⁵³ y Kim y col.¹¹² describen en sus estudios que la administración mediante reservorio *Ommaya* representó el 40% y el 0% del total de administraciones, respectivamente, a pesar de utilizar en sus estudios la terapia TIT como tratamiento de la carcinomatosis meníngea ya establecida. En el registro QUIT, de los 493 pacientes incluidos, sólo a tres se les había colocado un reservorio *Ommaya*. Como se puede observar, la utilización del reservorio *Ommaya* es muy reducida, como consecuencia, probablemente, de la necesidad de neurocirugía para su implantación y los riesgos asociados a la propia colocación del reservorio, además de los asociados a cada administración⁹⁵.

b) Posición del paciente durante la administración por PL

Cuando la administración se realiza mediante punción lumbar, se puede llevar a cabo con el paciente en sedestación o en decúbito lateral (posición fetal). El posicionamiento durante la administración se llevó a cabo acorde con el protocolo en todos los pacientes. En los pacientes adultos, el 62,5% de los procedimientos se llevaron a cabo con el paciente en decúbito lateral, ya que según algunos autores esta posición ocasiona menos porcentaje de cefalea post-punción⁷². En los pacientes pediátricos, se recomienda, en términos generales y especialmente en recién nacidos y lactantes pequeños, realizar la punción con el paciente en sedestación, realizándose de este modo en el 93,2% de nuestros pacientes. El 77% de las punciones con el niño en decúbito lateral fue en niños con edad mayor a 12 años, que son niños mayores con complejión corporal de adulto.

En los estudios publicados sobre eficacia o toxicidad no se refleja este dato. En una encuesta llevada a cabo por la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas, publicada por Storch y col. en 2012 se pone de manifiesto que el 50% de los pediatras, en España, realizan la PL rutinariamente con el paciente en sedestación y un 16% selecciona la posición en función de la edad²⁰⁰.

c) Posición del paciente y tiempo de reposo post-punción

Tras la administración de quimioterapia por vía lumbar, la mayor parte de los autores y el protocolo del HCUVA, recomiendan el posicionamiento del paciente en decúbito supino durante al menos 4 horas, para disminuir la aparición del síndrome post-punción y para favorecer la distribución del fármaco en los ventrículos cerebrales⁷⁶. Aunque en el 94,6% de los procedimientos en pacientes adultos y en el 72,5% en pediátricos, los pacientes fueron posicionados en decúbito supino, el reposo de 4 horas parece que no se respetó en la mayoría. Este dato fue el que se cumplimentó en menor medida en las hojas de recogida de datos, disponiéndose solo en 24 de los 56 procedimientos realizados en pacientes adultos y en 29 de los 269 realizados en niños. En estos casos, la mediana de tiempo de reposo post-punción fue de 1 hora y 2 horas, respectivamente.

Existen dos factores que dificultan el seguimiento de esta recomendación: en primer lugar la administración del tratamiento IT en régimen ambulatorio (12,5% en adultos y 52,4% en niños), con las dificultades de horario que conlleva, y, por otro, el tratamiento de niños de corta edad en los que es más difícil obtener colaboración activa.

Este es un dato que tampoco suele estar reflejado en las publicaciones. En el estudio de Lin y col.¹⁷⁸ se estableció un tiempo mínimo de reposo de 30 minutos tras la PL. Aunque en este estudio, la posición post-punción utilizada fue decúbito prono con las nalgas elevadas.

d) Volumen de LCR extraído y volumen de TIT administrado

El volumen de mezcla TIT fue en todos los casos la recomendada en función de la edad del paciente según el protocolo del HCUVA (Tabla 12). En cuanto al volumen de LCR extraído, la recomendación en el HCUVA, en base a la evidencia científica disponible, era extraer un volumen similar al que se iba a administrar con los fármacos.

Esta recomendación no se siguió de forma uniforme, especialmente en la población pediátrica. En pacientes adultos se extrajo un volumen medio de LCR de $5,2 \pm 2,2$ mL; incluso, en algún paciente, se extrajo más volumen de LCR (10 mL) del que luego era administrado (8 mL). En los pacientes pediátricos, la mediana del volumen de LCR extraído fue de 2,1 mL, siendo menor que el volumen administrado de mezcla IT. La diferencia entre el volumen de LCR extraído y de

fármaco administrado fue máxima en los niños con edad igual o mayor a 3 años, donde la mediana de la diferencia entre ambos volúmenes fue de 5,6 mL.

El riesgo teórico de administrar un volumen superior al extraído es el aumento de la presión intracraneal, el cual puede provocar síntomas tales como cefalea, náuseas, vómitos, herniación u obnubilación entre otros⁹¹, siendo el riesgo mayor en los pacientes con meningitis neoplásica. Es por ello que determinados autores recomiendan extraer un volumen similar de LCR al que se va administrar de fármacos, recomendando que la mezcla IT tenga un volumen de al menos 6 mL, para que se distribuya correctamente en el SNC^{4;15;16;71}. En nuestro estudio se produjo el aumento de la presión intracraneal en un paciente de 14 años sin infiltración neoplásica del SNC, donde la diferencia entre el volumen de LCR extraído y de mezcla administrado fue de 6,4 mL, no produciéndose sintomatología asociada ni ninguna toxicidad posterior.

No se han descrito riesgos asociados a la extracción de volúmenes superiores a los administrados, afirmando algunos autores que se pueden extraer hasta 40 mL de LCR de forma segura⁸⁶.

e) Utilización de premedicación

En cuanto a la administración de premedicación o sedación previa al procedimiento, en el protocolo del HCUVA se indicaba administrar anestesia local y si es necesario, en niños, recurrir a la sedación farmacológica.

Se llevó a cabo esta sedación farmacológica en el 100% de las administraciones en pacientes pediátricos, utilizando principalmente midazolam 0,1 mg/kg junto con ketamina 1 mg/kg, que es la pauta recomendada por la Sociedad Española en Cuidados Intensivos Pediátricos para este tipo de procedimientos²⁰¹, añadiendo en la mayoría de los casos ondansetron (68%) para intentar minimizar la aparición de náuseas y vómitos. En el estudio de Lin y col.¹⁷⁸, al igual que en nuestro estudio, el 100% de los pacientes pediátricos tratados con quimioterapia TIT recibieron sedación farmacológica, aunque no se describieron los fármacos empleados.

En los pacientes adultos se utilizó anestesia local en el 12,5% de las administraciones, mediante la administración subcutánea de mepivacaína. En algunos procedimientos, aunque no estaba descrito en el protocolo de

administración del HCUVA, se premedicó al paciente con metoclopramida, ondansetron o metilprednisolona, para reducir la incidencia de vómitos.

2.2.2. EVALUAR LA TOXICIDAD ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO TRIPLE INTRATECAL, CON MTX, ARA-C E HIDROCORTISONA, EN CONDICIONES PROTOCOLIZADAS

De las 325 administraciones realizadas durante el estudio, se registró algún EA en el 20,6% de ellas, siendo el 95,6% de grado 1 o 2 según la escala de gravedad CTCAE 4.0¹⁸³, el 4,4% grado 3 y no registrándose ningún EA grado 4 o 5. Todos los eventos registrados fueron de aparición aguda o subaguda y autolimitados, requiriendo sólo tratamiento sintomático. Por tanto, la administración de quimioterapia TIT en las condiciones protocolizadas se ha mostrado como un procedimiento relativamente seguro.

Los EAs registrados se distribuyeron en 10 eventos clínicos: vómitos, cefalea, dolor lumbar, vértigos, dolor en miembros inferiores, presíncope, somnolencia, diplopía, parestesias y polineuropatía sensitivo motora. Dada la complejidad de los pacientes incluidos en este estudio, por su patología de base, es complicado diferenciar si estos eventos eran debidos al tratamiento TIT o al tratamiento sistémico del tumor hematológico. Cabe destacar que, en el 82,2% de los EA en pacientes pediátricos y en el 86,4% en adultos, el paciente estaba recibiendo concomitantemente a la administración IT quimioterapia o radioterapia; y en el 86,7% de las toxicidades en pacientes pediátricos y el 68,2% en adultos algún fármaco neurotóxico.

Además de la complejidad del paciente y su tratamiento, la mayoría de los EA registrados pueden ser debidos a las complicaciones asociadas a la realización de la punción lumbar y no ser propiamente un efecto adverso de la quimioterapia TIT. Se han descrito previamente como complicaciones asociadas a la propia PL: cefalea post-punción, lumbalgia, irritación de las raíces nerviosas, meningitis infecciosa, hemorragia subdural o herniación cerebral^{80;81;83;86;88}.

Dada la complejidad del establecimiento de la relación de causalidad entre los EAs de nuestro estudio y la quimioterapia TIT, se decidió estudiar esta relación mediante el Algoritmo de Naranjo¹⁸⁴, obteniendo una relación de causalidad probable, posible o dudosa en el 5,4%, 79,3% y 15,2% de los EAs, respectivamente. En ningún caso la relación se consideró definida.

La comparación directa de los resultados del presente estudio con los comunicados por otros autores resulta extremadamente difícil, dada la gran variabilidad metodológica de los distintos estudios:

- Pardo centra su estudio en la seguridad de la quimioterapia IT, describiendo la aparición de toxicidad en el 33% de los pacientes y el 9,4% de los procedimientos, siendo graves en un 5,1% de los casos. Sin embargo, este autor realiza un estudio retrospectivo, incluyendo el tratamiento con diversos fármacos por vía IT (TIT, MTX, ARA-C liposomal o trastuzumab), en pacientes adultos y utilizando criterios de toxicidad distintos a los habituales en los estudios onco-hematológicos. En su estudio, la toxicidad más frecuente es la cefalea y se describen reacciones graves que no se detectaron en el seguimiento de nuestros pacientes. Es el único autor que incluye una evaluación de causalidad, asignando un nivel definitivo o probable en el 51% de las reacciones descritas¹⁶⁸.
- García-Puig y col. revisan retrospectivamente la aparición de neurotoxicidad en pacientes pediátricos tratados con dosis altas de metotrexato parenteral o bien MTX IT, en diferentes diagnósticos. Describen un 3,1% de pacientes con neurotoxicidad. Este estudio seleccionó pacientes con síntomas neurológicos o leucoencefalopatía en la resonancia magnética cerebral, en los cuales se habían descartado otras causas del deterioro neurológico. Los criterios de selección y el diseño retrospectivo probablemente originen sesgos por pérdida de registro de toxicidades de grados 1-2²⁰².
- Bhojwani y col. realizan un planteamiento similar, de forma prospectiva, en 369 niños con LAL que reciben HDMTX IV y TIT, valorando de forma programada RM cerebrales. Describen un 3,8% de neurotoxicidad clínica, con signos radiográficos de leucoencefalopatía en todos los pacientes sintomáticos y en un 20% de los asintomáticos¹²¹.
- Mahoney y col. presentan los resultados del estudio POG 9005 y evalúan la incidencia de neurotoxicidad aguda en niños con LAL-B de bajo riesgo tratados con diferentes regímenes de MTX (oral o IV), con o sin mercaptopurina IV, junto con quimioterapia TIT. El 7,8% de los pacientes de este estudio presentaron neurotoxicidad grado 3 o 4 y, de estos, el 75% presentaban leucoencefalopatía, siendo el efecto adverso más frecuente la aparición de convulsiones. No incluyeron en el análisis los pacientes que experimentaron

neuropatía por vincristina, cefalea post-punción o aracnoiditis de gravedad inferior a grado 3¹¹³.

- Sullivan y col. centran su estudio en pacientes pediátricos con afectación leucémica meníngea. Comparan prospectivamente el uso de doble frente a triple terapia IT, en un total de 91 pacientes, utilizando como vehículo solución de Elliott B. De forma global describen toxicidad severa en 8 de los 91 pacientes (8,8%)¹¹.
- Otros estudios describen la toxicidad del tratamiento de forma global, sin desglosar de forma específica la toxicidad con posible relación con el tratamiento IT. Así, Matloub y col.¹⁰, en pacientes pediátricos con LAL, describen un 5,8% de reacciones adversas de grado 3-4 sobre SNC, utilizando quimioterapia TIT con los mismos fármacos, formando parte de protocolos complejos para esta enfermedad.
- Hitchins y col.¹⁵³, de forma prospectiva, y Kim y col.¹¹², retrospectivamente, centran sus estudios en pacientes con carcinomatosis meníngea por tumores sólidos, describiendo resultados de toxicidad totalmente heterogéneos. En esta indicación hay que tener en cuenta, además, la sintomatología neurológica asociada a la propia presencia tumoral y el uso frecuente de radioterapia craneal.
- En los estudios de Huguet y col.¹⁵¹, Thomas y col.¹⁵⁰ y Storrington y col.¹⁷⁴ se utiliza quimioterapia TIT como parte del protocolo del tratamiento de LAL en adultos, siendo el estudio de Storrington y col.¹⁷⁴ el único que describe concretamente la aparición de cefalea y náuseas grado 1 y 2 como consecuencia de la profilaxis del SNC, aunque sin dar datos de incidencia.

A continuación, se describirán y evaluarán detalladamente los eventos clínicos probablemente, posiblemente o dudosamente debidos a la quimioterapia TIT:

i. Cefalea

- La cefalea se ha asociado con la administración de cualquier tipo de fármaco por vía IT¹, pero también hay que considerar que es la complicación más frecuente de la realización de la PL, produciéndose en aproximadamente un

tercio de los pacientes adultos a los que se les realiza una PL y en el 5–15% de los niños, aunque sea una punción diagnóstica y no terapéutica^{73;74}. Aunque su etiopatogenia no ha sido claramente establecida, es sabido que la cefalea post-punción puede relacionarse con la pérdida de LCR desde el orificio producido en la duramadre que excede la tasa de producción de LCR, lo que provoca una disminución de la presión intracraneal. Se piensa que esta hipo-presión provoca tracción de las venas cerebrales, que tienen inervación visceral, y por lo tanto se desencadena el dolor⁷⁴. La cefalea puede persistir durante varios días⁸¹.

- En este estudio, la cefalea apareció en el 5,5% de los procedimientos realizados en pacientes pediátricos y en el 23,2% de los realizados en adultos, situándose las cifras, por tanto, en el límite inferior descrito para la PL diagnóstica. En consecuencia, no podría atribuirse directamente esta toxicidad a los fármacos administrados.

- La mayoría de los episodios de cefalea fueron de grado 1 y 2 (92,8%), excepto en 2 procedimientos que fue grado 3. Otros estudios han recogido incidencias inferiores de cefalea; así, Sullivan y col.¹¹, describen esta complicación en 3 de los 91 pacientes tratados (3.3%), todos con doble IT, si bien solo incluyen la toxicidad severa. También fue menor la incidencia de aparición de cefalea en el estudio desarrollado por García-Puig y col.²⁰², quienes describen la presencia de cefalea en un paciente de los 284 incluidos. Probablemente, la baja frecuencia de detección de cefalea en este estudio, es debida a los factores previamente comentados: su diseño retrospectivo y que para el registro de las toxicidades los pacientes debían cumplir criterios clínico-radiológicos (síntomatología neurológica o leucoencefalopatía). En el estudio de Storing y col.¹⁷⁴, se describe la aparición de cefalea grado 1 y 2 como consecuencia de la profilaxis del SNC, pero sin concretar la frecuencia de aparición. Tampoco registraron la frecuencia de aparición Mahoney y col.¹¹³, aunque sí describieron la aparición de cefaleas debilitantes graves, y especificaron que no se incluyó en el análisis de las toxicidades las cefaleas post-punción de gravedad moderada o leve. Pardo¹⁶⁸, en su estudio retrospectivo de 2013 cuyos resultados no han sido publicados, describe cefalea postural en un 3% de los procedimientos, con distintos fármacos IT. En cualquier caso, es llamativa la descripción en estos estudios de frecuencias mucho menores de las asociadas por otros autores al propio procedimiento de PL, lo cual apunta a una infraestimación de este efecto adverso.

- El riesgo de cefalea post-punción es mayor en mujeres que en hombres y es menor en niños menores de 13 años y en mayores de 60 años²⁰³. En nuestros pacientes no observamos una relación clara de la aparición de cefalea con la edad, aunque el 46,1% de los pacientes pediátricos con cefalea tenían una edad igual o mayor a 10 años.
- Está ampliamente descrito en la literatura, que la aparición de cefalea post-punción está relacionada con el diámetro de la aguja, cifrándose la frecuencia de aparición con agujas con diámetro comprendido entre 20–22 G en el 16–17%²⁰⁴. Este ha sido el diámetro de las agujas utilizadas en los procedimientos de este estudio, observándose frecuencias de aparición superiores (23,2%) en los pacientes adultos y mucho menores en los pacientes pediátricos (5,5%). Otra característica, descrita en la literatura es que el uso de agujas no cortantes (atraumáticas) reduce el riesgo de aparición de cefalea tras la punción²⁰³. En todos nuestros pacientes, se utilizaron agujas cortantes para la realización de la PL; este hecho aumenta el riesgo de que la cefalea esté asociada al procedimiento y no propiamente a la quimioterapia IT.
- Tras la realización del Algoritmo de Naranjo, la cefalea fue clasificada como probablemente debida a la quimioterapia IT en 2 casos y en el resto se consideró posiblemente relacionada, debido a que coexistían más factores, que también pueden causar cefalea. En el estudio desarrollado en el 2013 por Pardo, donde estudió las complicaciones asociadas a la administración de diferentes fármacos antineoplásicos por vía IT, la reacción adversa más frecuente fue la aparición de cefalea en diferentes grados y, tras la evaluación de la causalidad, tampoco pudo afirmar que existiese una asociación definida entre la reacción y la quimioterapia IT, clasificando la quimioterapia como causa probable o posible en todos los casos¹⁶⁸.
- Es remarcable en este estudio la gran diferencia de aparición de cefalea en pacientes adultos y pediátricos, resultados en los que probablemente influye la incapacidad de los niños de menor edad de expresar su sintomatología. Otros factores que pudieron influir en esta diferencia son la utilización de sedación farmacológica en el 100% de los pacientes pediátricos y un mayor tiempo de reposo post-punción.

ii. Vómitos

- La aparición de vómitos fue la toxicidad más frecuente en este estudio, ocurriendo tras la realización de algún procedimiento, en el 41% de los pacientes: 26 episodios en niños y 10 episodios en adultos.
- En el estudio de Sullivan y col.¹¹ se describe la aparición de náuseas y vómitos graves en el 3,3% de los pacientes en el grupo tratado con metotrexato e hidrocortisona IT. Sin embargo, en el estudio dirigido por Hitchins la aparición de náuseas y vómitos se registró en el 50% de los pacientes tratados con MTX y ARA-C IT¹⁵³ (con o sin hidrocortisona), datos más en consonancia con los resultados de nuestro estudio. También Storing y col.¹⁷⁴ recogen la aparición de náuseas y vómitos relacionadas con la administración de quimioterapia TIT sin aportar datos de frecuencia de aparición. Pardo, sin embargo, no incluye esta toxicidad en sus resultados¹⁶⁸, probablemente por considerarla una toxicidad poco específica de la administración IT y con muchos otros factores contribuyentes.
- La relación entre la quimioterapia IT y la aparición de vómitos no fue considerada definida en ningún caso, sino que fue establecida como posible en 33 eventos y probable en 3 eventos (en los cuales los pacientes ya habían sufrido episodios previos de vómitos achacados posiblemente a la quimioterapia IT). Existen otros factores que pueden ser causantes de la aparición de los vómitos, entre los que destacan el uso concomitante de quimioterapia sistémica o radioterapia, otros fármacos con potencial emetógeno, el propio procedimiento de punción⁸⁰, la existencia de enfermedad letomeníngea¹⁵³ o incluso la sedación administrada, en el caso de los pacientes pediátricos²⁰⁵.
- En el 88,5% y el 100% de las administraciones donde se produjeron vómitos, en pacientes pediátricos y adultos respectivamente, los pacientes estaban recibiendo concomitantemente quimioterapia potencialmente emetógena o ICT, por lo cual se puede considerar que éste es el factor causante de la emesis más probable.
- Se estudió si existían diferencias en el riesgo emetógeno del tratamiento administrado concomitantemente entre las administraciones donde se produjeron y donde no se produjeron, no observándose diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos, si bien la potencia estadística puede ser insuficiente para detectar estas diferencias. Fue clínicamente remarcable, aunque no estadísticamente significativo, que en los pacientes pediátricos la aparición de vómitos se produjo con mayor frecuencia en las administraciones donde la QT concomitante estaba clasificada como nivel emetógeno 1; este hecho puede deberse a que la administración de quimioterapia parenteral con mayor potencial emetógeno, probablemente iba asociada a antiémesis profiláctica más potente.

iii. Dolor lumbar

- La aparición de dolor lumbar tras la realización de una PL, es una complicación frecuente de este procedimiento y es debida al trauma local. El dolor lumbar es siempre consecuencia del procedimiento y nunca propiamente debido a la quimioterapia IT⁸⁰.
- En nuestro estudio, el dolor lumbar apareció en 11 administraciones afectando al 24,4% de los pacientes pediátricos y en 2 administraciones en el 10% de los pacientes adultos. Se trata, por tanto, de una complicación más frecuente en niños que en adultos, pudiéndose atribuir la mayor frecuencia de aparición en pediatría, a la mayor complejidad de realización del procedimiento en estos pacientes. A diferencia del estudio de Sullivan y col.¹¹, donde apareció dolor lumbar grave en un paciente, en el nuestro todos los eventos fueron clasificados como gravedad leve-moderada.
- A pesar de que el dolor lumbar se considera debido al procedimiento y no a la medicación IT, se realizó el Algoritmo de Naranjo, mostrándose en la mayoría de casos (10) la quimioterapia como causa dudosa del evento y en 3 casos como posible. Los eventos clasificados como posibles según el algoritmo corresponden a tres episodios de dolor lumbar de repetición en administraciones sucesivas en el mismo paciente, y la reaparición del evento tras la administración del mismo fármaco, según el Algoritmo de Naranjo, aumenta la probabilidad de que el evento sea debido al fármaco.

iv. Dolor en miembros inferiores

- Otro evento clínico que tuvo lugar durante la realización del estudio fue la aparición de dolor en miembros inferiores a las pocas horas de realización de la PL en 3 procedimientos, todos en el mismo paciente pediátrico.

- Este evento fue debido probablemente al contacto de la aguja con una raíz sensitiva durante la realización del procedimiento, que generó una disestesia transitoria⁸⁰. Así, aunque según el Algoritmo de Naranjo el dolor puede ser probablemente debido a la quimioterapia IT, es más lógico pensar que fue debido al procedimiento, y que probablemente se debiese a alguna peculiaridad anatómica del paciente donde ocurrieron todos los eventos.
- Se ha descrito la aparición de mielopatía subaguda, con dolor en las extremidades inferiores, pero asociado a otros síntomas como disfunción vesical²⁰². La mielopatía trasversa asociada al metotrexato IT se caracteriza, además, por la aparición de otros síntomas, como paraplejia transitoria, pérdida de sensibilidad o disfunción de esfínteres¹³. En nuestro paciente el dolor se resolvió sin aparición de otros síntomas sugestivos de esta toxicidad.

v. Vértigos

- La aparición de vértigos es una complicación clásica de la pérdida de LCR debida a la ruptura de la duramadre, que conlleva una hipotensión intracraneal²⁰⁶. Por tanto, tampoco es un evento adverso exclusivo de la QT IT.
- Los vértigos aparecieron en nuestro estudio en el 8,2% de los pacientes, siendo graves en uno de ellos. Además del riesgo de que los vértigos sean debidos al propio procedimiento y no a la administración de fármacos IT, también hay que considerar que en todos los casos los pacientes estaban recibiendo concomitantemente fármacos neurotóxicos, pudiendo ser también responsables de la aparición del efecto adverso.
- La aparición de vértigos en pacientes a los que se les administró quimioterapia IT fue descrita en un paciente en el estudio de García-Puig y col.²⁰² y en otro en el estudio de Pardo¹⁶⁸, siendo considerado en este último como un EA grave.
- Se consideró que los vértigos tenían una relación posible con la quimioterapia IT, en base a la descripción previa como consecuencia de la administración de MTX IT²⁰², junto a la existencia de las posibles causas alternativas comentadas.

vi. Somnolencia

- En el estudio de García-Puig y col.²⁰², se describe somnolencia en 3 de los pacientes (1,1%); todos ellos habían recibido MTX IT. En todos los casos, la somnolencia estuvo acompañada de otros síntomas, tales como hemiparesia, diplopía o afasia y se comprobó mediante RM cerebral la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral. Todos los pacientes tuvieron una recuperación clínica completa.
- El 3,1% (2) de nuestros pacientes sufrieron un episodio de somnolencia, en un caso acompañado de cefalea y en otro de cefalea, dolor lumbar y vómitos. La realización de una RM cerebral no mostró hallazgos patológicos y también se produjo una recuperación clínica completa de los dos pacientes.
- Establecer la administración de la quimioterapia TIT como causa directa de la somnolencia resulta complejo, ya que ambos pacientes estaban recibiendo concomitantemente fármacos neurotóxicos e, incluso, uno de ellos recibió asparraginasa concomitante, que puede generar con frecuencia somnolencia como efecto adverso. Por ello, la casualidad fue establecida como posible.

vii. Presíncope

- Durante el desarrollo del estudio se produjo la aparición de un presíncope en 2 pacientes.
- El presíncope es un episodio de mareo y vértigo que puede preceder a un síncope. Se trata de una reacción vagal, absolutamente inespecífica, común a todas las intervenciones en las que se produce una punción o inyección²⁰⁷ y por tanto, su aparición en estos pacientes, fue probablemente debida a la realización de la punción lumbar y no a la quimioterapia IT. Así, su relación con la quimioterapia TIT se consideró dudosa en los 2 eventos.

viii. Diplopía

- La realización de una PL puede ocasionar una hipotensión intracraneal secundaria, la cual puede causar una tracción sobre los nervios craneales y ocasionar su disfunción transitoria. Esta neuropatía craneal puede generar como complicación, un cuadro de diplopía que se resolverá posteriormente, de forma espontánea⁸⁰.

- En nuestro estudio, se produjo un caso de diplopía, que al igual que otros de los eventos descritos, podía ser debido al propio procedimiento de realización de la PL. En el estudio de García-Puig y col.²⁰², se produjo un caso de diplopía, en el que se observaron lesiones en la sustancia blanca. No ocurrió así en nuestro paciente, donde la RM cerebral no mostró ninguna alteración.
- La diplopía se consideró posiblemente debida a la quimioterapia IT, aunque existe el riesgo de que sea debida al propio procedimiento.

ix. Polineuropatía sensitivo-motora y Parestesia

- Al igual que ocurría con la aparición de la disestesia, la aguja de realización de la PL puede contactar con una raíz sensitiva generando parestesias e incluso una polineuropatía⁸⁰.
- En nuestro caso la aparición de parestesias se produjo en un paciente, el cual estaba recibiendo concomitantemente ciclofosfamida 60 mg/kg como parte del régimen de acondicionamiento de TPH: ICT-Ciclofosfamida. La aparición de parestesias transitorias graves fue descrita en pacientes que recibían quimioterapia TIT en el estudio de Mahoney y col.¹¹³ También describieron la aparición de parestesias García-Puig y col.²⁰² en 6 de los 286 pacientes incluidos.
- La aparición de polineuropatía sensitivo-motora tuvo lugar en un paciente. Este paciente estaba recibiendo concomitantemente fármacos neurotóxicos, y entre ellos vincristina, la cual tiene descrita la aparición de neuropatías periféricas como un efecto adverso frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) que se produce en casi todos los pacientes²⁰⁸. A pesar del tratamiento del paciente con vincristina, los clínicos responsables del paciente consideraron la aparición de la polineuropatía relacionada con la administración de la quimioterapia por vía IT, debido a la secuencia temporal, ya que la polineuropatía se inició a las 3 horas del procedimiento.
- La relación entre la quimioterapia TIT y estos eventos se consideró dudosa, ya que existen más evidencias de su relación causal con el propio procedimiento.

x. Síndrome post-punción

- Los efectos adversos descritos separadamente en los apartados anteriores, se presentaron de forma conjunta en 5 administraciones (4 en pacientes

pediátricos y 1 en un paciente adulto) como parte del denominado síndrome post-punción⁷⁶. Este síndrome está caracterizado por la presencia de cefalea, náuseas y vómitos tras la realización de la PL que suelen aparecer a las 24 – 48 horas de la realización del procedimiento y puede persistir hasta 2 semanas tras la PL. Se ha postulado que se produce por pérdida de LCR a través del orificio de la duramadre, que conlleva una disminución de la presión intracraneal.

- Este síndrome fue descrito por Sullivan y col.¹¹, como evento grave, en 4 niños de los 91 tratados con quimioterapia IT (4,4%), todos ellos tratados con MTX e HC (sin ARA-C). La frecuencia de aparición fue similar a la acontecida en nuestro estudio, aunque en el estudio de Sullivan se incluyeron sólo los eventos graves y en nuestro estudio se clasificaron como grado 2 y 3 (moderada-grave). Además, en nuestro estudio, la aparición de cefalea y vómitos se acompañó en algunos casos de vértigos, diplopía, dolor lumbar o somnolencia.
- Como se ha comentado, este es un síndrome propio de la realización de la PL, que ocurre también en las punciones con fines diagnósticos y no existen estudios que indiquen si su frecuencia de aparición es mayor o está relacionada con la administración de fármacos durante la realización de la punción.

Tal y como se ha descrito, los efectos adversos registrados durante el tratamiento con quimioterapia triple intratecal fueron todos agudos o subagudos, la mayoría de gravedad leve-moderada y su resolución fue completa, sólo con necesidad de tratamiento sintomático. No se observó la aparición de ciertas toxicidades agudas, subagudas y crónicas relacionadas tradicionalmente con la administración de metotrexato y citarabina liposomal, como son: meningitis aséptica (o aracnoiditis química), mielopatía transversa, encefalopatía subaguda o leucoencefalopatía.

Los síntomas característicos de la meningitis aséptica o la aracnoiditis química incluyen la presencia de cefalea, rigidez de nuca, dolor lumbar, náuseas, vómitos, fiebre y letargo. Los síntomas normalmente comienzan entre 2 y 4 horas después de la administración del fármaco y pueden durar de 12 a 72 horas. Para establecer el diagnóstico, se puede realizar un análisis del LCR donde se observará pleocitosis con elevado contenido en proteínas. Los síntomas de la aracnoiditis química, son, por tanto, muy parecidos a los del síndrome post-

punción, pudiendo haberse infraestimado su aparición, al confundirla con un síndrome post-punción. Aunque esta infraestimación no se puede descartar, sí es cierto que la aparición y resolución de los síntomas en el tiempo es más acorde con la descrita en el síndrome post-punción, ya que en 4 de los 5 síndromes descritos la aparición fue posterior a las 4 horas de administración del fármaco (20 a 72 horas) y en todos los casos la duración fue igual o mayor de 72 horas (72 horas a 9 días).

Aun considerando que todos los casos de síndrome post-punción registrados, fueran en realidad una aracnoiditis química, la frecuencia de aparición sería menor (8,2%) que la descrita en la literatura para la administración de MTX IT, donde se describen incidencias de hasta el 50%¹¹⁷. Esto podría ser debido a que, como describen diversos autores, la administración IT de un corticoide (hidrocortisona) disminuye la frecuencia de aparición de este evento. Además en el 51% de las administraciones los pacientes recibían concomitantemente glucocorticoides sistémicos a altas dosis, los cuales también está descrito que disminuyen la incidencia de aparición de aracnoiditis química¹³.

En los estudios desarrollados por Bhojwani y col.¹²¹, Matloub y col.¹⁰, Mahoney y col.¹¹³ y Sullivan y col.¹¹ se observó la presencia de neurotoxicidad grave en el 3,8%, 6,3%, 7,8% y 8,8% de los pacientes tratados con quimioterapia IT. En los 3 primeros estudios la presencia de leucoencefalopatía fue confirmada mediante RM cerebral. En los cuatro estudios se describe la aparición de convulsiones, no detectadas en nuestro estudio. En el estudio de Bhojwani y col.¹²¹ cabe destacar además la aparición de ataxia y síntomas "stroke-like"; en el de Matloub y col.¹⁰ la aparición de hemiplejía y ataxia severa; en el de Sullivan se describe un caso de aracnoiditis severa y una cuadriplejía¹¹. Mahoney y col.¹¹³ describieron la aparición de parestesias transitorias, afasia, disfagia o aracnoiditis grave, entre otros. No obstante, la toxicidad descrita en estos estudios no está focalizada en el tratamiento IT, sino que se describe para el tratamiento global del paciente.

Sin embargo, en otros estudios publicados no se observó ningún caso de leucoencefalopatía, ni ninguna otra neurotoxicidad grave. Kim y col.¹¹² compararon la administración de quimioterapia TIT con MTX IT en pacientes con meningitis neoplásica debida a un tumor sólido, y no observaron ningún caso de neurotoxicidad en los pacientes tratados con terapia TIT y sólo un caso grado 1 en los tratados con MTX IT. Tampoco en el estudio desarrollado por Hitchins¹⁵³, en 1987, se observó la aparición de neurotoxicidad grave; el único efecto adverso grave fue la aparición de meningitis infecciosa en pacientes con reservorio

Ommaya, que se debió a una mala praxis. Al igual que en los estudios anteriores, no hubo ningún episodio de neurotoxicidad en el estudio de Lin y col.¹⁷⁸ donde se estudió el uso de terapia TIT sin irradiación del SNC.

La diferencia entre estudios en la aparición de neurotoxicidad y la gravedad de la misma, principalmente leucoencefalopatía, es muy remarcable y de difícil explicación. Determinados autores han descrito cómo factores relacionados tanto con la administración, como con la preparación de la mezcla TIT, afectan a la tolerancia del tratamiento. Ninguno de los estudios citados describen en qué condiciones se realizó el procedimiento, el volumen administrado de mezcla IT y si se extrajo un volumen similar, la forma de preparación de la mezcla y las condiciones finales de la misma.

Geiser y col.¹¹⁸ estudiaron la diferencia en la aparición de toxicidad tras la administración de MTX IT si se utilizaba como vehículo solución de Elliott B, suero fisiológico 0,9% o agua para inyectables, siendo estadísticamente significativa la mejor tolerancia con la solución de Elliott B que con los otros diluyentes. Los autores atribuyen esta mejor tolerancia a las características similares de la solución de Elliott con el LCR. En nuestro estudio, las condiciones de pH y osmolaridad de la mezcla TIT son similares a las del LCR, pudiendo esto influir en la buena tolerancia de los pacientes a la administración de los fármacos.

Además de las condiciones de pH y osmolaridad, podría plantearse que haya habido otros factores no controlados en la preparación que haya influido en la aparición de toxicidad en los estudios publicados. En especial en los estudios más antiguos, factores tales como la presencia de impurezas o conservantes en la mezcla pudieron influir en los resultados. Geiser y col., en 1975, ya postularon la posible implicación del excipiente en la toxicidad¹¹⁸.

2.2.3. ESTUDIAR LA RELACIÓN DE LA TOXICIDAD CON DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Se evaluaron, mediante un análisis estadístico, las características clínicas y demográficas de la población que podían estar relacionadas con la aparición de toxicidad en los pacientes adultos y pediátricos, tanto por paciente como por administración.

a) Población pediátrica

La edad del paciente fue la única característica de la población en la que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes donde se produjo o no algún EA. Al realizar un análisis de regresión logística se obtuvo que 1,19 es el riesgo de experimentar un EA de un paciente de una determinada edad comparado con un paciente de un año menos.

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en la utilización de la mezcla TIT3, entre las administraciones donde se produjo o no alguna toxicidad. Esta mezcla se utiliza en pacientes de tres o más años, de forma que, implícitamente, el factor edad se asoció a la aparición de toxicidad. Al analizar el riesgo de aparición de toxicidad por administración, según este factor, mediante un análisis de regresión logística multivariante, junto con variables relacionadas con la administración del tratamiento IT, se obtuvo que la probabilidad de aparición de un EA en una administración realizada a un paciente de edad igual o mayor a 3 años es 6,8 veces mayor que en aquellas realizadas en menores de 3 años.

Por tanto, el riesgo de aparición de toxicidad por paciente y por administración es mayor en los niños de mayor edad. El riesgo de aparición de neurotoxicidad en función de la edad fue también estudiado por Bhojwani y col.¹²¹ estableciendo, en este caso, una diferencia entre niños mayores y menores de 10 años, revelando mediante un análisis univariado que los niños mayores de 10 años tenían más riesgo de aparición de eventos neurotóxicos que aquellos entre 1 y 10 años.

Hay que considerar que el aumento del riesgo de toxicidad en niños de mayor edad puede estar influido por la incapacidad de los niños más pequeños de expresar algunos síntomas, dificultando, por tanto, el registro de los eventos adversos en los niños de menor edad.

Para las demás características estudiadas (sexo, diagnóstico principal y la presencia de alteraciones neurológicas previas o infiltración del SNC), no se observó relación con la aparición de toxicidad.

Al igual que en nuestro estudio, Bhojwani y col.¹²¹ no observaron asociación entre el sexo de los pacientes y la aparición de neurotoxicidad. La

presencia de alteraciones neurológicas y especialmente la enfermedad leptomenígea sí son características relacionadas en la literatura con la aparición de toxicidad por quimioterapia IT¹¹⁸. En nuestro estudio, al valorarlas conjuntamente, no se ha observado asociación. La proporción de pacientes que presentaban alguna de estas características ha sido baja (9,8%), lo cual dificulta la detección de una posible asociación.

b) Población adulta

Al igual que en la población pediátrica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el sexo, la presencia de alteraciones neurológicas previas o infiltración menígea y el diagnóstico, observándose sólo diferencia en la edad de los pacientes.

La edad en los pacientes y en las administraciones donde apareció toxicidad fue significativamente menor que en los pacientes y las administraciones donde no apareció. La edad se comporta como un factor protector de la aparición de toxicidad, siendo 0,88 el riesgo de un paciente de una determinada edad de sufrir un EA comparado con el de un paciente que tiene un año menos. Aunque está descrito el mayor riesgo de toxicidad por quimioterapia sistémica en pacientes de mayor edad, especialmente de neurotoxicidad con dosis altas de citarabina, no existen datos en la literatura que asocien la edad en los pacientes adultos con la aparición o no de toxicidad por quimioterapia IT. La relación observada entre la menor edad y la toxicidad podría no ser debida propiamente o exclusivamente a la edad, sino a que en los pacientes más jóvenes se suelen utilizar regímenes de quimioterapia más intensivos, pudiendo influir la quimioterapia sistémica en la aparición de la toxicidad descrita. Además, el riesgo de emesis es mayor en pacientes más jóvenes y este efecto adverso se incluyó en nuestro estudio por su posible asociación al tratamiento IT.

2.2.4. ESTUDIAR LA RELACIÓN DE LA TOXICIDAD CON DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA TIT Y DE SU ADMINISTRACIÓN

a) Población pediátrica

La indicación del tratamiento TIT, la administración de QT concomitante, HDMTX, HDARA-C, el número de TIT previas, la vía de administración, el régimen hospitalario, y el tiempo de observación hospitalaria, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las administraciones con y sin toxicidad. En el análisis univariante la administración de HDMTX concomitante y el ingreso hospitalario se mostraron como factores de riesgo de aparición de toxicidad, mientras que la indicación profiláctica, la administración de QT concomitante, el mayor número de TIT previas y la administración mediante punción lumbar, como factor protector. En el modelo multivariante, sólo el ingreso hospitalario junto con la edad del paciente mayor o igual a 3 años fueron factores de riesgo de aparición de toxicidad en las administraciones. El tiempo de observación hospitalaria y la administración de HDARA-C no se comportaron como factores predictores de toxicidad.

El menor riesgo de aparición de toxicidad en pacientes donde la quimioterapia TIT se utiliza como profilaxis, es decir, sin infiltración del SNC establecida, se encuentra ampliamente descrito en la literatura¹⁶⁸. Así Geiser y col.¹¹⁸ afirmaban que la presencia de enfermedad en el SNC parecía ser un prerrequisito para la aparición de neurotoxicidad grave. Relacionada con la indicación, se encuentra la vía de administración, donde se observó menor riesgo de aparición de toxicidad con la administración mediante PL que con reservorio *Ommaya*. También Pardo describe mayor toxicidad al utilizar la vía intraventricular, achacando estos resultados a la menor elasticidad y adaptabilidad de los ventrículos cerebrales, respecto al espacio subaracnoideo¹⁶⁸. Otros estudios han descrito frecuencias altas de complicaciones por esta vía, relacionadas con la implantación o infecciones del dispositivo^{94;95;153}, que no ocurrieron en nuestro estudio. Cabe destacar que el paciente con reservorio *Ommaya* era un paciente especialmente complejo, que además presentaba enfermedad leptomeníngea, por lo que el riesgo está influido por este factor, más que por complicaciones debidas al propio reservorio. Aunque hay que ser cauteloso con la interpretación de estos

resultados, ya que sólo en el 2,9% de las administraciones la indicación de la quimioterapia TIT era tratamiento de la infiltración del SNC.

La frecuencia de administración concomitante de quimioterapia sistémica fue menor en las administraciones donde apareció toxicidad, comportándose como un factor protector en cuanto a la aparición de toxicidad en el análisis univariante (OR (IC95%) =0,33[0,13–0,84]). Este hecho puede ser debido, no propiamente a la quimioterapia concomitante, sino a que los pacientes que la reciben también reciben más tratamientos de soporte, como la administración de antiémesis o de glucocorticoides, que pueden reducir la frecuencia de aparición de reacciones adversas debidas la quimioterapia IT.

Además de la administración de QT en general, la administración de HDARA-C en particular, también fue significativamente mayor en las administraciones sin toxicidad. Este hallazgo no es lógico, ya que el uso de HDARA-C se asocia a efectos adversos neurotóxicos tales como convulsiones, paresia, cefalea, somnolencia o ataxia, entre otros¹. De hecho, este factor no mantuvo la significación como factor predictor en el análisis por regresión logística.

El mayor riesgo toxicidad del uso de HDMTX concomitantemente a la quimioterapia intratecal, tal y como se observó en nuestro estudio en el análisis univariante, ha sido descrito por otros autores, como Mahoney y col.¹¹³, que atribuyeron la mayor neurotoxicidad de los pacientes tratados con el protocolo POG 9005, en comparación con otros protocolos de tratamiento de la LAL en niños, entre otros factores, al uso combinado de MTX IV con quimioterapia IT en el mismo día del protocolo.

Se obtuvo una relación entre el número de dosis TIT recibidas y la toxicidad, mostrándose la administración de más dosis de TIT como un factor protector para la aparición de toxicidad en el análisis univariante, aunque no en el multivariante. En el estudio de Bhojwani y col. el número de TIT administradas se asoció con un mayor riesgo de leucoencefalopatía, pero no de neurotoxicidad clínica. Geiser y col. obtuvieron mayor frecuencia de aparición de toxicidad en pacientes que habían recibido 2 administraciones IT previas, que en aquellos que habían recibido 3 o 4 dosis, explicando esta tendencia debido al mayor intervalo de días entre estas últimas dosis respecto a las primeras. Sin embargo, en nuestro estudio el intervalo de días entre

administraciones de quimioterapia IT no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las administraciones donde apareció o no toxicidad ($p=0,374$).

La causa más probable de la aparición de más toxicidad en relación con el menor número de dosis TIT es que las primeras dosis de quimioterapia TIT se realizan, en el caso del tratamiento de las leucemias agudas, durante la fase de inducción a la remisión. Durante esta fase, el paciente recibe un tratamiento muy intensivo y puede presentar unas condiciones clínicas más críticas. De hecho, durante esta fase del tratamiento se ha registrado una mayor proporción de EAs que en el resto de las fases, en nuestro estudio (23,4% de procedimientos durante la fase de inducción presentaron algún EA frente al 14,1%, 10,3% y 9,3% en la consolidación, reinducción y mantenimiento).

El ingreso hospitalario y el mayor tiempo de observación hospitalaria se asociaron en nuestro estudio con la aparición de efectos adversos, siendo la probabilidad de detección/aparición de un EA 4,37 veces mayor en un paciente ingresado que en uno en régimen ambulatorio. En este resultado pueden influir varios factores: por una parte, los pacientes ingresados suelen presentar una situación clínica de mayor gravedad y/o estar recibiendo un tratamiento quimioterápico más intensivo; además, la vigilancia estrecha del paciente durante el ingreso facilita la detección de toxicidades, aunque su grado sea bajo, mientras que puede existir un sesgo debido a la pérdida de información en los casos de los pacientes ambulatorios, que pudieron no notificar la aparición de toxicidad leve-moderada en las horas y días posteriores a la administración IT.

A pesar de que diversas características relacionadas con la terapia TIT han mostrado una asociación con la aparición de toxicidad, en el modelo de regresión logística multivariante sólo el ingreso hospitalario, junto con la edad del paciente mayor o igual a 3 años son factores de riesgo de aparición de toxicidad. Este resultado, como ya se ha comentado, puede estar influenciado por infradetección de efectos adversos en pacientes ambulatorios y en pacientes de muy temprana edad. Además, cabe destacar que en las administraciones de la mezcla TIT3 es donde se produjo una mayor diferencia entre el volumen de LCR extraído y de fármaco administrado; aunque este factor no fue significativo al analizarlo de forma global en la población

pediátrica, sí lo fue en la adulta, y pudo contribuir a la mayor toxicidad descrita con esta mezcla.

b) Población adulta

Las variables donde se observaron diferencias relacionadas con el tratamiento triple intratecal, en cuanto a la aparición o no de toxicidad en las administraciones, fueron diferentes de las observadas en el grupo de pacientes pediátricos.

El intervalo de días entre administraciones, la diferencia entre el líquido cefalorraquídeo extraído y el volumen administrado y el tiempo de observación hospitalaria fueron diferentes entre las administraciones con y sin toxicidad, comportándose como factor predictor de la presencia de toxicidad, en el modelo de regresión logística, la diferencia de volumen junto con la edad de los pacientes.

En estos pacientes, el 87,5% de las administraciones se realizaron en pacientes ingresados y, aunque no fue estadísticamente significativo, sólo en 1 administración de las 7 realizadas en régimen ambulatorio (14,2%) frente a 21 de las 49 realizadas en pacientes ingresados (42,8%) apareció algún EA, pudiéndose deducir la presencia, también en este grupo de pacientes, de una posible pérdida de información en los pacientes ambulatorios. El mayor tiempo de observación hospitalaria se relacionó con la aparición de eventos adversos, siendo este resultado probablemente debido a los tratamientos más intensivos y a la situación clínica más desfavorable de los pacientes que permanecieron más tiempo en el hospital. No existen estudios de toxicidad de quimioterapia IT que aporten datos sobre el régimen hospitalario de los pacientes.

El intervalo de días entre dosis de TIT fue menor en los pacientes que presentaron toxicidad ($p=0,010$). Geiser y col.¹¹⁸ describieron en su estudio una relación entre la administración de quimioterapia con un intervalo de 3-4 días y la aparición de toxicidad, en comparación con la administración en un intervalo de 11 días. En nuestro estudio el 22,7% de las toxicidades se produjeron en administraciones donde el intervalo de tiempo transcurrido desde la administración anterior fue de 4 días. Aunque también hay que tener en cuenta,

que todas las administraciones que se realizaron con este intervalo, formaban parte de regímenes de acondicionamiento de TPH con tratamientos de quimioterapia muy intensivos.

La diferencia de LCR extraído y volumen administrado se comportó como un factor de riesgo de desarrollo de toxicidad (OR (95%)= 1,39 [1,11-1,91]). La aparición de cefalea, náuseas, vómitos y obnubilación, por aumento de la presión intracraneal al administrar un volumen de fármaco mayor del LCR que se extrae, está descrito en la literatura⁹¹. Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos, no es probable que se produjese un aumento de la presión intracraneal por aumento del volumen en un rango de 1 a 6,75 mL, teniendo en cuenta que el volumen de LCR en una persona adulta es de 125 a 150 mL⁶². Luego el mecanismo subyacente para esta toxicidad debe ser distinto o deben influir otros factores, como la velocidad de administración de ese volumen adicional.

La diferencia en la administración de irradiación del SNC previa o concomitante a la administración IT entre administraciones donde apareció o no toxicidad no fue estadísticamente significativa, ni en esta población ni en la pediátrica, a pesar de estar ampliamente descrito en la literatura que esta combinación está asociada con el desarrollo de neurotoxicidad aguda y crónica¹¹³. Esta ausencia de significación es probablemente debida a la baja frecuencia de administración de irradiación del SNC en nuestra muestra, ya que en el 6,7% de las administraciones donde se presentó toxicidad en la población pediátrica y en el 27,3% en la población adulta el paciente había recibido o estaba recibiendo irradiación del SNC frente al 2,2% y 17,6% de las que no.

2.3. Puntos fuertes y limitaciones del estudio

Este estudio es el primer estudio prospectivo focalizado en evaluar la toxicidad de la administración de quimioterapia intratecal en condiciones protocolizadas de uso.

Se describe la utilización de mezclas estandarizadas de metotrexato, citarabina e hidrocortisona en suero fisiológico, con ajuste de pH y osmolaridad al rango fisiológico del LCR.

Se aporta un estudio de estabilidad de las mezclas, no existiendo estudios previos en las condiciones descritas.

En cuanto a las limitaciones, destacar que el tiempo de seguimiento de los pacientes, puede haber sido insuficiente para detectar la aparición de algunas reacciones adversas a largo plazo relacionadas con la quimioterapia IT, como la aparición de leucoencefalopatía o la encefalopatía crónica, que pueden aparecer meses o incluso años después de finalizar el tratamiento^{13;202}.

Existen diferentes circunstancias que pueden haber ocasionado una pérdida de información, con la consiguiente infraestimación de la frecuencia de aparición de toxicidad, como el hecho de incluir pacientes de corta edad y la administración de la quimioterapia en régimen ambulatorio, especialmente en pacientes pediátricos.

Además, la elevada complejidad de los pacientes de la muestra y la dificultad de diferenciación, en ocasiones, entre la toxicidad debida al fármaco o al propio procedimiento ha complicado el establecimiento de la relación causal de la toxicidad con la quimioterapia IT.

Por último, la baja frecuencia de aparición de efectos adversos hace que el estudio de los factores de riesgo no sea tan preciso como hubiese sido deseable.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. Las concentraciones de metotrexato sódico, citarabina e hidrocortisona fosfato sódico de las cuatro mezclas triple intratecales estandarizadas, conservadas a 25°C y 2-8°C y protegidas de la luz, no variaron más del 10% respecto a las concentraciones iniciales a ninguno de los tiempos de medida, considerándose estables químicamente durante, al menos, 7 días.
2. La osmolaridad de las mezclas se mantuvo durante los 7 días de estudio, independientemente de la temperatura y la concentración de los fármacos.
3. El pH de las preparaciones ensayadas se mantuvo dentro del rango establecido en las mezclas conservadas entre 2-8°C durante 5-7 días y en las mezclas conservadas a 25°C durante 48-96 horas en función de la mezcla.
4. En pacientes pediátricos, se ha observado toxicidad en el 56,1% de los pacientes y el 16,7% de las administraciones. La toxicidad mayoritaria ha sido la emesis, seguida de cefalea y dolor lumbar.
5. En pacientes adultos, se ha observado mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas que en la población pediátrica, afectando al 70% de los pacientes y el 39,3% de las administraciones. La cefalea fue el evento adverso más frecuente, seguido de la emesis y la aparición de vértigos.
6. La mayoría de los eventos adversos detectados durante el periodo de estudio, en la población global, fueron de grado 1-2. La frecuencia de aparición de toxicidad grado 3 fue del 4,9% en pacientes pediátricos y 3,2% en adultos. No se detectaron reacciones adversas de grado 4-5.
7. La vía mayoritaria de administración fue la PL, tanto en pacientes pediátricos (98,5%) como en adultos (100%). La posición mayoritaria del paciente durante la administración fue la sedestación en niños (93,2%) y el decúbito lateral en adultos (62,5%); tras la administración la mayoría de pacientes permanecieron en decúbito supino, en concordancia con las recomendaciones del protocolo. La mediana del tiempo de reposo fue inferior a las recomendaciones establecidas.
8. El volumen administrado fue en todos los casos el protocolizado, mientras que el volumen de LCR extraído fue variable, no ajustándose, en general, a las recomendaciones del protocolo, especialmente en niños mayores de 3 años.

9. Se administró sedación en todos los pacientes pediátricos, mientras que solo el 19,6% de los adultos recibieron algún tipo de premedicación, especialmente anestesia local.
10. La única característica de la población que se relacionó significativamente con la aparición de toxicidad fue la edad, aumentando el riesgo en niños mayores y en adultos jóvenes.
11. La administración del tratamiento en régimen de ingreso hospitalario aumenta las probabilidades de aparición/detección de un efecto adverso en la población pediátrica, mientras que en la población adulta el único factor de riesgo identificado, relacionado con la administración, fue una mayor diferencia de volumen entre el LCR extraído y la mezcla IT administrada.

IX. BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Franklin JL, Finlay J. Leukemias and lymphomas: treatment and prophylaxis of the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2006 Jul;8(4):335-45.
- 2.- Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009 Aug;36(4 Suppl 2):S2-S16.
- 3.- Pascual JM., Gonzalez F., Prieto R., Celdrán S., Roda JM. Blood brain barrier: development of a structure which supports the functional heterogeneity of the central nervous system. *Rev Neurol* 2004;38(6):565-81.
- 4.- Treatment of leptomeningeal metastases. Uptodate 2014 [cited 2013 Dec 30];Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-leptomeningeal-metastases-carcinomatous-meningitis?source=search_result&search=treatment+of+leptomeningeal+metastases&selectedTitle=1%7E54
- 5.- Thomas X, Le QH. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2008 Oct;13(5):293-302.
- 6.- Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978 Jan;41(1):36-51.
- 7.- Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, Level C, Lukens J, Niebrugge DJ, et al. Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol* 1983 May;1(5):317-25.
- 8.- Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, Level C, Lukens J, Niebrugge DJ, et al. Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol* 1983 May;1(5):317-25.
- 9.- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004 Dec 15;101(12):2788-801.
- 10.- Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. 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. *Blood* 2006 Aug 15;108(4):1165-73.
- 11.- Sullivan MP, Moon TE, Trueworthy R, Vietti TJ, Humphrey GB, Komp D. Combination intrathecal therapy for meningeal leukemia: two versus three drugs. *Blood* 1977 Sep;50(3):471-9.
- 12.- Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995 Sep 15;86(6):2091-7.
- 13.- Newton HB. Neurological complications of chemotherapy to the central nervous system. *Handb Clin Neurol* 2012;105:903-16.

- 14.- Iacoangeli M, Roselli R, Pagano L, Leone G, Marra R, Pompucci A, et al. Intrathecal chemotherapy for treatment of overt meningeal leukemia: comparison between intraventricular and traditional intralumbar route. *Ann Oncol* 1995 Apr;6(4):377-82.
- 15.- Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;142-6.
- 16.- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: 2008.
- 17.- Trissel L.A., King K.M., Zhang Y., Wood A.M. Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone in Elliot's B solution for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract* 2002;8(1):27-32.
- 18.- Zhang Y. Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine and hydrocortisone in Elliot's B solution. *Hosp Pharm* 1996;31(8).
- 19.- Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010 Sep;11(9):871-9.
- 20.- Nagpal S, Recht L. Treatment and prophylaxis of hematologic malignancy in the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2011 Aug;13(4):400-12.
- 21.- Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008 Mar;9(3):257-68.
- 22.- Involvement of the central nervous system with acute myeloid leukemia. Uptodate 2014 September 20 [cited 2014 Sep 29]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/involvement-of-the-central-nervous-system-with-acute-myeloid-leukemia?source=search_result&search=involvement+acute+myeloid+leukemia&selectedTitle=1%7E150
- 23.- Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009 Aug;36(4 Suppl 2):S2-S16.
- 24.- Zeiser R, Burger JA, Bley TA, Windfuhr-Blum M, Schulte-Monting J, Behringer DM. Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis - a single centre experience. *Br J Haematol* 2004 Mar;124(6):762-8.
- 25.- Thomas X, Le QH. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2008 Oct;13(5):293-302.
- 26.- Kantarjian HM, Walters RS, Smith TL, Keating MJ, Barlogie B, McCredie KB, et al. Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1988 Nov;72(5):1784-9.
- 27.- Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006 Jul 15;108(2):465-72.
- 28.- Protocolo LAL SEHOP/PETHEMA 2013. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2014 [cited 2014 Sep 25]; Available from: URL: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/noticias/LAL_SEHOP_PETHEMA_2013.pdf

- 29.- Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012 Jan 1;118(1):112-7.
- 30.- Treatment, prognosis and prophylaxis of secondary central nervous system lymphoma. Uptodate 2015 [cited 2014 Oct 25]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-prophylaxis-of-secondary-central-nervous-system-lymphoma?source=search_result&search=secondary+involvement+of+the+central+nervous+system&selectedTitle=2~150
- 31.- Recht L, Straus DJ, Cirincione C, Thaler HT, Posner JB. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988 Mar;84(3 Pt 1):425-35.
- 32.- Bollen EL, Brouwer RE, Hamers S, Hermans J, Kluin M, Sankatsing SU, et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch Neurol* 1997 Jul;54(7):854-9.
- 33.- Hoelzer D, Gokbuget N. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002 Dec;15(4):713-28.
- 34.- Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002 Jul;13(7):1099-107.
- 35.- Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011 Dec;12(13):1258-66.
- 36.- Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006 Nov;20(6):319-32.
- 37.- Simone JV. History of the treatment of childhood ALL: a paradigm for cancer cure. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(2):353-9.
- 38.- Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010 Jan 21;115(3):453-74.
- 39.- Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2010 Sep;55(3):414-20.
- 40.- Habgood MD, Begley DJ, Abbott NJ. Determinants of passive drug entry into the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol* 2000 Apr;20(2):231-53.
- 41.- Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W. Treatment modalities for leptomeningeal metastases. *Semin Oncol* 2009 Aug;36(4 Suppl 2):S46-S54.
- 42.- Djerassi I. Methotrexate infusions and intensive supportive care in the management of children with acute lymphocytic leukemia: follow-up report. *Cancer Res* 1967 Dec;27(12):2561-4.
- 43.- Gokbuget N, Hoelzer D. High-dose methotrexate in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 1996 Apr;72(4):194-201.
- 44.- Moe PJ, Holen A. High-dose methotrexate in childhood all. *Pediatr Hematol Oncol* 2000 Dec;17(8):615-22.

- 45.- Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994 Jul 15;84(2):355-66.
- 46.- Ficha Técnica Metotrexato. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015 [cited 2015 Jan 14]; Available from: URL: http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/56311/FT_56311.pdf
- 47.- Wolk RW, Masse SR, Conklin R, Freireich EJ. The incidence of central nervous system leukemia in adults with acute leukemia. *Cancer* 1974 Mar;33(3):863-9.
- 48.- Stewart DJ, Keating MJ, McCredie KB, Smith TL, Youness E, Murphy SG, et al. Natural history of central nervous system acute leukemia in adults. *Cancer* 1981 Jan 1;47(1):184-96.
- 49.- Slevin ML, Pfall EM, Aherne GW, Harvey VJ, Johnston A, Lister TA. Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol* 1983 Sep;1(9):546-51.
- 50.- Breithaupt H, Pralle H, Eckhardt T, von HM, Schick J, Löffler H. Clinical results and pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside (HD ARA-C). *Cancer* 1982 Oct 1;50(7):1248-57.
- 51.- Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, van PW, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011 Mar 17;364(11):1027-36.
- 52.- Schaich M, Rollig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol* 2011 Jul 1;29(19):2696-702.
- 53.- Lowenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood* 2013 Jan 3;121(1):26-8.
- 54.- Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003 May 15;101(10):3809-17.
- 55.- Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005 Jun;129(6):734-45.
- 56.- Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol* 2005 Sep 20;23(27):6489-98.
- 57.- Harms DO, Gobel U, Spaar HJ, Graubner UB, Jorch N, Gutjahr P, et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. *Blood* 2003 Oct 15;102(8):2736-40.
- 58.- Vora A, Mitchell CD, Lennard L, Eden TO, Kinsey SE, Lilleyman J, et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet* 2006 Oct 14;368(9544):1339-48.
- 59.- Alvarnas JC, Negrin RS, Horning SJ, Hu WW, Long GD, Schriber JR, et al. High-dose therapy with hematopoietic cell transplantation for patients with central nervous

- system involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(3A):352-8.
- 60.- Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003 Aug 14;349(7):640-9.
- 61.- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 2004 Jun;16(1):1-13.
- 62.- Oldendorf WH. Cerebrospinal fluid formation and circulation. *Prog Nucl Med* 1972;1:336-58.
- 63.- Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, Zeidler M, Lueck CJ. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology* 2006 Nov 14;67(9):1690-1.
- 64.- Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3 ed. Utah: 1999.
- 65.- Alvarez FV. *Líquidos biológicos: actualización del análisis en el laboratorio*. Barcelona: 2010.
- 66.- Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA. Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. *N Engl J Med* 2006 Sep 28;355(13):e12.
- 67.- van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010 Jan;148(1):15-25.
- 68.- Layton KF, Kallmes DF, Horlocker TT. Recommendations for anticoagulated patients undergoing image-guided spinal procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 Mar;27(3):468-70.
- 69.- Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA. Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. *N Engl J Med* 2006 Sep 28;355(13):e12.
- 70.- Armstrong S. How to perform a lumbar puncture. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010 Jun;71(6):M86-M88.
- 71.- Administration of Chemotherapeutic Drugs. BC Cancer 2014 [cited 2015 Feb 28]; Available from: URL: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/13EF6DF8-9F77-4B50-842A-0D3765B73103/73657/C252ChemotherapeuticAgentsAdministrationOf.pdf>
- 72.- Boon JM, Abrahams PH, Meiring JH, Welch T. Lumbar puncture: anatomical review of a clinical skill. *Clin Anat* 2004 Oct;17(7):544-53.
- 73.- Lumbar puncture in children. Uptodate 2015 [cited 2014 Oct 25]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/lumbar-puncture-indications-contraindications-technique-and-complications-in-children?source=search_result&search=lumbar+puncture&selectedTitle=2~150
- 74.- Fernandez E. Headaches associated with low spinal fluid pressure. *Headache* 1990 Feb;30(3):122-8.
- 75.- Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valenca MM. Post-dural (post-lumbar) puncture headache: risk factors and clinical features. *Cephalalgia* 2012 Sep;32(12):916-23.
- 76.- Giebel S, Krawczyk-Kulis M, mczyk-Cioch M, Czyz A, Lech-Maranda E, Piatkowska-Jakubas B, et al. Prophylaxis and therapy of central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn* 2008 Jun;118(6):356-61.

- 77.- Morewood GH. A rational approach to the cause, prevention and treatment of postdural puncture headache. *CMAJ* 1993 Oct 15;149(8):1087-93.
- 78.- Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA* 2006 Oct 25;296(16):2012-22.
- 79.- Strupp M, Schueler O, Straube A, Von Stuckrad-Barre S, Brandt T. "Atraumatic" Sprotte needle reduces the incidence of post-lumbar puncture headaches. *Neurology* 2001 Dec 26;57(12):2310-2.
- 80.- Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. [Lumbar puncture: its indications, contraindications, complications and technique]. *Rev Neurol* 2007 Oct 1;45(7):433-6.
- 81.- Evans RW. Complications of lumbar puncture. *Neurol Clin* 1998 Feb;16(1):83-105.
- 82.- Hasegawa K, Yamamoto N. Nerve root herniation secondary to lumbar puncture in the patient with lumbar canal stenosis. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999 May 1;24(9):915-7.
- 83.- Potgieter S, Dimin S, Lagae L, Van CF, Plets C, Demaerel P, et al. Epidermoid tumours associated with lumbar punctures performed in early neonatal life. *Dev Med Child Neurol* 1998 Apr;40(4):266-9.
- 84.- Ziv ET, Gordon MJ, Krieger MD, Skaggs DL. Iatrogenic intraspinal epidermoid tumor: two cases and a review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004 Jan 1;29(1):E15-E18.
- 85.- Park JC, Chung CK, Kim HJ. Iatrogenic spinal epidermoid tumor. A complication of spinal puncture in an adult. *Clin Neurol Neurosurg* 2003 Sep;105(4):281-5.
- 86.- Lumbar puncture in adults. Uptodate 2015 [cited 2014 Nov 22]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/lumbar-puncture-technique-indications-contraindications-and-complications-in-adults?source=search_result&search=lumbar+puncture&selectedTitle=1~150
- 87.- Wald ER. Risk factors for osteomyelitis. *Am J Med* 1985 Jun 28;78(6B):206-12.
- 88.- Ruff RL, Dougherty JH, Jr. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981 Nov;12(6):879-81.
- 89.- Adler MD, Comi AE, Walker AR. Acute hemorrhagic complication of diagnostic lumbar puncture. *Pediatr Emerg Care* 2001 Jun;17(3):184-8.
- 90.- Lee SJ, Lin YY, Hsu CW, Chu SJ, Tsai SH. Intraventricular hematoma, subarachnoid hematoma and spinal epidural hematoma caused by lumbar puncture: an unusual complication. *Am J Med Sci* 2009 Feb;337(2):143-5.
- 91.- Gil LG, Clemente BS, Oliveras AM, Cabanas Poy MJ, Hidalgo AE. [Dosage of drugs for cerebrospinal administration]. *Farm Hosp* 2005 May;29(3):185-90.
- 92.- BCCA Protocol Summary for Solid Tumours using Intrathecal Methotrexate and/or Thiotepa and/or Cytarabine. *BC Cancer* 2015 [cited 2015 Feb 28]; Available from: URL: http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/42271735-B80E-435B-9F01-E11FB1320EF2/14239/MOIT_1Jul05.pdf
- 93.- Blaney SM, Poplack DG, Godwin K, McCully CL, Murphy R, Balis FM. Effect of body position on ventricular CSF methotrexate concentration following intralumbar administration. *J Clin Oncol* 1995 Jan;13(1):177-9.

- 94.- Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000 Jul;47(1):49-54.
- 95.- Lishner M, Perrin RG, Feld R, Messner HA, Tuffnell PG, Elhakim T, et al. Complications associated with Ommaya reservoirs in patients with cancer. The Princess Margaret Hospital experience and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1990 Jan;150(1):173-6.
- 96.- Obbens EA, Leavens ME, Beal JW, Lee YY. Ommaya reservoirs in 387 cancer patients: a 15-year experience. *Neurology* 1985 Sep;35(9):1274-8.
- 97.- Larson SM, Schall GL, Di CG. The influence of previous lumbar puncture and pneumoencephalography on the incidence of unsuccessful radioisotope cisternography. *J Nucl Med* 1971 Aug;12(8):555-7.
- 98.- Bleyer WA, Poplack DG, Simon RM. "Concentration x time" methotrexate via a subcutaneous reservoir: a less toxic regimen for intraventricular chemotherapy of central nervous system neoplasms. *Blood* 1978 May;51(5):835-42.
- 99.- Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975 Jul 24;293(4):161-6.
- 100.- Ruggiero A, Conter V, Milani M, Biagi E, Lazzareschi I, Sparano P, et al. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatr Drugs* 2001;3(4):237-46.
- 101.- Cradock JC, Kleinman LM, Rahman A. Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate. *Am J Hosp Pharm* 1978 Apr;35(4):402-6.
- 102.- Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica*. Madrid: 2001.
- 103.- Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med J Aust* 2000 Aug 7;173(3):141-3.
- 104.- Golightly LK, Smolinske SS, Bennett ML, Sutherland EW, III, Rumack BH. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988 Mar;3(2):128-65.
- 105.- Hahn AF, Feasby TE, Gilbert JJ. Paraparesis following intrathecal chemotherapy. *Neurology* 1983 Aug;33(8):1032-8.
- 106.- Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Phase I human safety assessment of intrathecal neostigmine containing methyl- and propylparabens. *Anesth Analg* 1997 Oct;85(4):842-6.
- 107.- Phuphanich S, Maria B, Braeckman R, Chamberlain M. A pharmacokinetic study of intra-CSF administered encapsulated cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis in patients with leukemia, lymphoma, or solid tumors as part of a phase III study. *J Neurooncol* 2007 Jan;81(2):201-8.
- 108.- Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 Apr 10;25(11):1350-6.
- 109.- Bleyer WA, Dedrick RL. Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. I. Pharmacokinetics in nontoxic patients after lumbar injection. *Cancer Treat Rep* 1977 Jul;61(4):703-8.

- 110.- Pinedo HM, Chabner BA. Role of drug concentration, duration of exposure, and endogenous metabolites in determining methotrexate cytotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1977 Jul;61(4):709-15.
- 111.- Bleyer AW. Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics. *Cancer Treat Rep* 1977 Nov;61(8):1419-25.
- 112.- Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol* 2003 Dec;33(12):608-12.
- 113.- Mahoney DH, Jr., Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy--a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1712-22.
- 114.- Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994 Aug;44(8):1463-9.
- 115.- Kiewe P, Fischer L, Martus P, Thiel E, Korfel A. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort. *Neuro Oncol* 2010 Apr;12(4):409-17.
- 116.- Omura GA, Moffitt S, Vogler WR, Salter MM. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 1980 Feb;55(2):199-204.
- 117.- Kaplan RS, Wiernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 1982 Mar;9(1):103-30.
- 118.- Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, Furman L, Traggis D, Frei E, III. Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission. *Blood* 1975 Feb;45(2):189-95.
- 119.- Gagliano RG, Terrebonne AM, Alperin JB, Costanzi JJ. The effect of cytosine arabinoside on platelet aggregation. *Cancer* 1976 Dec;38(6):2247-9.
- 120.- Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* 2008 Jan;19(1):178-84.
- 121.- Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014 Mar 20;32(9):949-59.
- 122.- Boogerd W, vd Sande JJ, Moffie D. Acute fever and delayed leukoencephalopathy following low dose intraventricular methotrexate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 Oct;51(10):1277-83.
- 123.- Price RA, Jamieson PA. The central nervous system in childhood leukemia. II. Subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 1975 Feb;35(2):306-18.
- 124.- Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol* 2009 Sep;146(5):489-503.
- 125.- Ettinger LJ. Pharmacokinetics and biochemical effects of a fatal intrathecal methotrexate overdose. *Cancer* 1982 Aug 1;50(3):444-50.

- 126.- O'Marcaigh AS, Johnson CM, Smithson WA, Patterson MC, Widemann BC, Adamson PC, et al. Successful treatment of intrathecal methotrexate overdose by using ventriculolumbar perfusion and intrathecal instillation of carboxypeptidase G2. *Mayo Clin Proc* 1996 Feb;71(2):161-5.
- 127.- Jardine LF, Ingram LC, Bleyer WA. Intrathecal leucovorin after intrathecal methotrexate overdose. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996 Aug;18(3):302-4.
- 128.- Widemann BC, Balis FM, Shalabi A, Boron M, O'Brien M, Cole DE, et al. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose with intrathecal carboxypeptidase G2. *J Natl Cancer Inst* 2004 Oct 20;96(20):1557-9.
- 129.- Chu WC, Chik KW, Chan YL, Yeung DK, Roebuck DJ, Howard RG, et al. White matter and cerebral metabolite changes in children undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia: longitudinal study with MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiology* 2003 Dec;229(3):659-69.
- 130.- Rizzari C, Valsecchi MG, Arico M, Conter V, Testi A, Barisoni E, et al. Effect of protracted high-dose L-asparaginase given as a second exposure in a Berlin-Frankfurt-Munster-based treatment: results of the randomized 9102 intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia study--a report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *J Clin Oncol* 2001 Mar 1;19(5):1297-303.
- 131.- Vezmar S, Schusseler P, Becker A, Bode U, Jaehde U. Methotrexate-associated alterations of the folate and methyl-transfer pathway in the CSF of ALL patients with and without symptoms of neurotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Jan;52(1):26-32.
- 132.- Zimm S, Collins JM, Miser J, Chatterji D, Poplack DG. Cytosine arabinoside cerebrospinal fluid kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984 Jun;35(6):826-30.
- 133.- Camiener GW, Smith CG. Studies of the enzymatic deamination of cytosine arabinoside. I. Enzyme distribution and species specificity. *Biochem Pharmacol* 1965 Oct;14(10):1405-16.
- 134.- Slevin ML, Pfall EM, Aherne GW, Johnston A, Lister TA. The pharmacokinetics of cytosine arabinoside in the plasma and cerebrospinal fluid during conventional and high-dose therapy. *Med Pediatr Oncol* 1982;10 Suppl 1:157-68.
- 135.- Esteva FJ, Soh LT, Holmes FA, Plunkett W, Meyers CA, Forman AD, et al. Phase II trial and pharmacokinetic evaluation of cytosine arabinoside for leptomeningeal metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46(5):382-6.
- 136.- Fulton DS, Levin VA, Gutin PH, Edwards MS, Seager ML, Stewart J, et al. Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;8(3):285-91.
- 137.- Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(1):1-31.
- 138.- Dunton SF, Nitschke R, Spruce WE, Bodensteiner J, Krous HF. Progressive ascending paralysis following administration of intrathecal and intravenous cytosine arabinoside. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1986 Mar 15;57(6):1083-8.
- 139.- Herzig RH, Hines JD, Herzig GP, Wolff SN, Cassileth PA, Lazarus HM, et al. Cerebellar toxicity with high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol* 1987 Jun;5(6):927-32.

- 140.- Ficha técnica Depocyte. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015 [cited 2015 Feb 10]; Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf
- 141.- Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007 Apr 15;109(8):3214-8.
- 142.- Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3110-6.
- 143.- Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Popleck DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 1987 Feb;5(2):202-7.
- 144.- Muriel FS, Svarch E, Pavlovsky S, Eppinger-Helft M, Braier J, Vergara B, et al. Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial radiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983 Aug;62(2):241-50.
- 145.- Gomez-Almaguer D, Gonzalez-Llano O, Montemayor J, Jaime-Perez JC, Galindo C. Dexamethasone in the treatment of meningeal leukemia. *Am J Hematol* 1995 Aug;49(4):353-4.
- 146.- Protocolo Asistencial para el Tratamiento de LLA-B madura y el Linfoma de Burkitt (LB) en Pacientes Adultos. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2013 [cited 2015 Apr 26]; Available from: URL: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/BURKIMAB/BURKIMAB-13.pdf>
- 147.- Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014 Jan 20;32(3):174-84.
- 148.- Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort-Cammel FG, Veerman AJ, Weening RS, van Wering ER, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002 Jun;16(6):1099-111.
- 149.- Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002 Feb 1;99(3):863-71.
- 150.- Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004 Oct 15;22(20):4075-86.
- 151.- Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009 Feb 20;27(6):911-8.
- 152.- Nelson DA. Intraspinal therapy using methylprednisolone acetate. Twenty-three years of clinical controversy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993 Feb;18(2):278-86.

- 153.- Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987 Oct;5(10):1655-62.
- 154.- Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf* 2000 Feb;22(2):111-22.
- 155.- Blaney SM, Balis FM, Poplack DG. Current pharmacological treatment approaches to central nervous system leukaemia. *Drugs* 1991 May;41(5):702-16.
- 156.- Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):561-9.
- 157.- Adamson PC, Balis FM, Arndt CA, Holcenberg JS, Narang PK, Murphy RF, et al. Intrathecal 6-mercaptopurine: preclinical pharmacology, phase I/II trial, and pharmacokinetic study. *Cancer Res* 1991 Nov 15;51(22):6079-83.
- 158.- Slavic I, Schuller E, Falger J, Gunes M, Pillwein K, Czech T, et al. Feasibility of long-term intraventricular therapy with mafosfamide (n = 26) and etoposide (n = 11): experience in 26 children with disseminated malignant brain tumors. *J Neurooncol* 2003 Sep;64(3):239-47.
- 159.- Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2006 May 1;106(9):2021-7.
- 160.- Fleischhack G, Reif S, Hasan C, Jaehde U, Hettmer S, Bode U. Feasibility of intraventricular administration of etoposide in patients with metastatic brain tumours. *Br J Cancer* 2001 Jun 1;84(11):1453-9.
- 161.- Chamberlain MC, Johnston SK, Van HA, Glantz MJ. Recurrent lymphomatous meningitis treated with intra-CSF rituximab and liposomal ara-C. *J Neurooncol* 2009 Feb;91(3):271-7.
- 162.- Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007 Jan;18(1):23-8.
- 163.- Colozza M, Minenza E, Gori S, Fenocchio D, Paolucci C, Aristei C, et al. Extended survival of a HER-2-positive metastatic breast cancer patient with brain metastases also treated with intrathecal trastuzumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 May;63(6):1157-9.
- 164.- Platini C, Long J, Walter S. Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab. *Lancet Oncol* 2006 Sep;7(9):778-80.
- 165.- Stemmler HJ, Schmitt M, Harbeck N, Willems A, Bernhard H, Lassig D, et al. Application of intrathecal trastuzumab (Herceptintrade mark) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2006 May;15(5):1373-7.
- 166.- Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernandez-Abellan P, Deben G, Alonso N, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin (Barc)* 2008 Oct 4;131(11):401-5.

- 167.- Badell I, Munoz A, Estella J, Fernandez-Delgado R, Javier G, Verdeguer A, et al. Long-term results of two consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia performed by the Spanish Cooperative Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SHOP) from 1989 to 1998. *Clin Transl Oncol* 2008 Feb;10(2):117-24.
- 168.- Pardo Moreno FJ. Seguridad de la quimioterapia intratecal en pacientes onco-hematológicos : análisis de 627 procedimientos. Universidad Complutense de Madrid 2013 [cited 2015 Feb 1]; Available from: URL: <http://eprints.ucm.es/23581/>
- 169.- Richards S, Pui CH, Gayon P. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013 Feb;60(2):185-95.
- 170.- Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010 Jun;11(6):543-52.
- 171.- Fujimoto T, Goya N, Nakagawa K, Yamashita F, Tsuji Y. [Chemotherapy of acute childhood leukemia. I. Comparison of high dose infusion of MTX as sequential-complementary method for maintenance of remission (author's transl)]. *Rinsho Ketsueki* 1974 Oct;15(10):1106-13.
- 172.- Sullivan MP, Vietti TJ, Haggard ME, Donaldson MH, Krall JM, Gehan EA. Remission maintenance therapy for meningeal leukemia: intrathecal methotrexate vs. intravenous bis-nitrosourea. *Blood* 1971 Dec;38(6):680-8.
- 173.- Vagace JM, de IM, Caceres-Marzal C, Gonzalez de MS, Gervasini G. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 Nov;84(2):274-86.
- 174.- Storrington JM, Minden MD, Kao S, Gupta V, Schuh AC, Schimmer AD, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol* 2009 Jun;146(1):76-85.
- 175.- Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, Behm FG, Pui CH, Abromowitch M, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991 Jan 12;337(8733):61-6.
- 176.- Liu HC, Yeh TC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014 Jun 10;32(17):1825-9.
- 177.- Tomizawa D, Tabuchi K, Kinoshita A, Hanada R, Kigasawa H, Tsukimoto I, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Aug;49(2):127-32.
- 178.- Lin WY, Liu HC, Yeh TC, Wang LY, Liang DC. 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.
- 179.- D'Hondt M, Vangheluwe E, Van DS, Boonen J, Bauters T, Pelfrene B, et al. Stability of extemporaneously prepared cytarabine, methotrexate sodium, and methylprednisolone sodium succinate. *Am J Health Syst Pharm* 2012 Feb 1;69(3):232-40.

- 180.- Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Flora KP. Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1984 Sep;41(9):1802-6.
- 181.- de Lemos ML, Monfared S, Denyssevych T, Hamata L, Jennings S, Thiessen B, et al. Evaluation of osmolality and pH of various concentrations of methotrexate, cytarabine, and thiotepa prepared in normal saline, sterile water for injection, and lactated Ringer's solution for intrathecal administration. *J Oncol Pharm Pract* 2009 Mar;15(1):45-52.
- 182.- ICH Harmonized Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: text and Methodology, Q2(R1). ICH 2005 [cited 2015 Jan 10]; Available from: URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>.
- 183.- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute 2013 [cited 2013 Feb 11]; Available from: URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- 184.- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Aug;30(2):239-45.
- 185.- Compatibilidad IV. Micromedex Solutions 2015 [cited 2015 Mar 19]; Available from: URL: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/1BA8EE/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/409EF7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindIVCompatibility?navitem=topIV
- 186.- Ficha Técnica Suero Fisiológico 0,9%. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015 [cited 2015 Mar 27]; Available from: URL: http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/39005/FT_39005.pdf
- 187.- Ficha Técnica Bicarbonato Sódico. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015 [cited 2015 Mar 27]; Available from: URL: http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/60324/FT_60324.pdf
- 188.- Pochedly C. Prevention of meningeal leukemia. Review of 20 years of research and current recommendations. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990 Oct;4(5):951-69.
- 189.- Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence; Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency of Research of Cancer 2014 [cited 2015 Apr 9]; Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- 190.- La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005 [cited 2015 Apr 9]; Available from: URL: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
- 191.- Pollán Santamaría MG, López-Abente N, Aragonés-Sanz P, González D, Navas-Acién A. Leukemia incidence and mortality in Spain. *Semergen* 2001;27(06):313-6.
- 192.- Sancho JM, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernandez de SA, Vazquez L, et al. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin (Barc)* 2008 Oct 11;131(12):441-6.

- 193.- Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol* 2000 Feb;54(2):157-62.
- 194.- Ruutu T, Corradini P, Gratwohl A, Holler E, Apperley J, Dini G, et al. Use of intrathecal prophylaxis in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for malignant blood diseases: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2005 Jan;35(2):121-4.
- 195.- Tratamiento de la LAL de alto riesgo BCR/ABL negativa en adultos (LAL-AR-2011). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2013 [cited 2015 Mar 18]; Available from: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/LAL_AR_2_011version-5-7-2013.pdf
- 196.- Guía Clínica para el Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica sin cromosoma filadelfia en adultos refractaria o en recaída. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2014 [cited 2015 Mar 12]; Available from: URL: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/GUIA-CLINICA-PARA-EL-TRATAMIENTO-DE-LA-LEUCEMIA-AGUDA-LINF.pdf>
- 197.- Ganem G, Kuentz M, Bernaudin F, Gharbi A, Cordonnier C, Lemerle S, et al. Central nervous system relapses after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer* 1989 Nov 1;64(9):1796-804.
- 198.- Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, Buckner CD, Thomas ED. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 1986 Jan;67(1):195-9.
- 199.- Singhal S, Powles R, Treleaven J, Horton C, Tait D, Meller S, et al. Central nervous system relapse after bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1996 Apr;17(4):637-41.
- 200.- Storch P, de la Torre M, Martín MJ, García S, Domínguez G, Novoa R. ¿Se realiza correctamente la punción lumbar en pediatría? Revisión de las recomendaciones actuales y análisis de la realidad. *An Pediatr (Barc)* 2012;77(2):115-23.
- 201.- Raúl Borrego Domínguez. Sedoanalgesia para procedimientos en una UCIP. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos 2014 [cited 2015 Apr 11]; Available from: URL: <file:///C:/Users/Raquel/Downloads/procedimientos%20en%20ucip.pdf>
- 202.- Garcia-Puig M, Fons-Estupina MC, Rives-Sola S, Berruete-Moreno R, Cruz-Martinez O, Campistol J. [Neurotoxicity due to methotrexate in paediatric patients. Description of the clinical symptoms and neuroimaging findings]. *Rev Neurol* 2012 Jun 16;54(12):712-8.
- 203.- Evans RW, Armon C, Frohman EM, Goodin DS. Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2000 Oct 10;55(7):909-14.
- 204.- María Páez Hospital. Cefalea postpunción dural: diagnóstico, profilaxis y tratamiento. Sociedad Castellano-Leonesa de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor 2015 [cited 2015 Apr 14]; Available from: URL: <http://www.soclartd.org.es/files/publicaciones/CPD.pdf>

- 205.- Selection of medications for pediatric procedural sedation outside of the operating room. Uptodate 2014 [cited 2015 Apr 10]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/selection-of-medications-for-pediatric-procedural-sedation-outside-of-the-operating-room?source=search_result&search=selection+of+medications+for+pediatric+procedural+outside+of+the+operating+room&selectedTitle=6~150
- 206.- Vazquez R, Johnson DW, Ahmed SU. Epidural blood patch for postdural puncture positional vertigo. Pain Med 2011 Jan;12(1):148-51.
- 207.- Pathogenesis and etiology of syncope. Uptodate 2015 [cited 2015 Apr 13]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-etiology-of-syncope?source=search_result&search=presyncope&selectedTitle=4~110
- 208.- Ficha Técnica Vincristina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2015 [cited 2015 Apr 13]; Available from: URL: http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/71117/FT_71117.pdf

X. ANEXOS

Anexo 1: Fármacos potencialmente neurotóxicos administrados concomitantemente.

Fármacos	Complicaciones neurológicas	
Asparraginasa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ACV ▪ PRES*
Antraciclinas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ACV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones
ATRA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Confusión ▪ Vértigos ▪ Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía ▪ Parestesias
Busulfan	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones ▪ Vértigos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea ▪ Confusión
Carboplatino	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatía periférica ▪ Ataxia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea ▪ Parestesias
Carmustina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ ACV ▪ Convulsiones 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatía craneal ▪ Demencia ▪ Cefalea
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polineuropatía 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones
Citarabina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatía periférica ▪ Ataxia, nistagmo ▪ Encefalopatía 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demencia ▪ Disartria ▪ Convulsiones
Corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea
Etopósido	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ Convulsiones ▪ Edema cerebral ▪ Vértigos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea ▪ Neuropatía periférica ▪ Distonía
Fludarabina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ Demencia ▪ Convulsiones ▪ Neuropatía periférica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pérdida visual ▪ Cefalea ▪ Parestesia ▪ LMP
Gemcitabina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones ▪ Parestesia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatía periférica ▪ PRES
Ifosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ Edema cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones ▪ PRES
Metotrexato (HD)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ Demencia ▪ Hemiparesis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones ▪ Cefalea ▪ Leucoencefalopatía
Pegaspargase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Confusión ▪ Trombosis SNC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea ▪ Parestesias ▪ PRES 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vértigos ▪ LMP ▪ Neuropatía sensitiva
Tioguanina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ataxia 	
Tiotepa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vértigos
Alcaloides de la vinca	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía aguda ▪ Demencia ▪ Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones ▪ Síndrome cerebral agudo ▪ Dolor neuropático

***Abreviaturas:** ACV: Accidente Cerebrovascular, ATRA: Ácido transretinoico, HD: altas dosis, LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva, PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible

Anexo 2: Riesgo emetógeno de los fármacos administrados concomitantemente.

Nivel	Fármacos		
Nivel 4 Alta incidencia de émesis (Frecuencia de emesis > 90%) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Carmustina • Cisplatino • Ciclofosfamida > 1500 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbacina • Dactinomicina. • Irradiación Corporal Total. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estreptozocina. • Mecloretamina
Nivel 3 Moderada incidencia de émesis (Frecuencia de emesis 30 - 90%) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Azacitidina. • Bendamustina • Busulfan • Carboplatino • Clofarabina 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida ≤1500 mg/m² • Citarabina > 1.000 mg/m² • Daunorrubicina^b • Doxorrubicina^b • Epirubicina^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Idarrubicina^b • Ifosfamida • Irinotecan • Metotrexato ≥ 250 mg/m² • Oxaliplatino
Nivel 2 Baja incidencia de émesis (Frecuencia de emesis 10 – 30 %) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Citarabina ≤ 1.000 mg/m² • Docetaxel • Doxorrubicina liposomal • Etoposido 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracilo • Gemcitabina • Metotrexato 50 – 250 mg/m² • Mitomicina 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrona • Paclitaxel • Pemetrexed • Tiotepa • Topotecan
Nivel 1 Mínima incidencia de émesis (Frecuencia de emesis < 10 %) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Asparraginasa • Bleomicina • Bortezomib • Cladribina • Citarabina ≤ 100 mg/m² • Fludarabina 	<ul style="list-style-type: none"> • Mercaptopurina (oral) • Metotrexato ≤ 50 mg/m² • Metotrexato (oral) • Nelarabina • Pegaspargase • Rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus • Tioguanina (oral) • Vinblastina • Vincristina • Vinorelbina

^a Proporción de pacientes que experimentan emesis en ausencia de profilaxis antiemética efectiva.

^b Estas antraciclinas, cuando se administran concomitantemente con ciclofosfamida, son clasificadas como nivel 4.

Anexo 3: Formulario de recogida de datos del médico responsable de la administración IT.

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ADMINISTRACIÓN TIT HOSPITAL
UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA**

CÓDIGO PACIENTE:			
FECHA ADMINISTRACIÓN TIT:			
TIPO DE INDICACIÓN:		PROFILAXIS	TERAPÉUTICO
VIA UTILIZADA:		PUNCIÓN LUMBAR	RESERVORIO OMAVA
VOLUMEN LCR EXTRAIDO (ml):		VOLUMEN FÁRMACO ADMINISTRADO(ml):	
TIEMPO DE OBSERVACIÓN:			
EN CASO DE PUNCIÓN LUMBAR:			
- POSICIÓN DURANTE PUNCIÓN			
- POSICIÓN DURANTE PERIODO DE OBSERVACIÓN			
PREMEDICACIÓN O SEDACIÓN ANTES DEL PROCEDIMIENTO: SI NO			
DESCRIPCIÓN:			
COMPLICACIONES DURANTE PROCEDIMIENTO: SI NO			
DESCRIPCIÓN:			
TOXICIDAD			
DESCRIPCIÓN EVENTO ADVERSO:			
GRADO (CTCAE 4.0):			
TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE ADMINISTRACIÓN Y EVENTO		DURACIÓN EVENTO ADVERSO	
NECESIDAD DE TRATAMIENTO	SI NO		
DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO			
DESENLACE EVENTO ADVERSO			
FACULTATIVO:			

Anexo 4: Formulario de seguimiento del paciente tras la administración IT.

DATOS DEL PACIENTE			
Código de Paciente		Fecha de Nacimiento	
Sexo		Diagnóstico actual	
Antecedentes alteraciones neurológicas:			
TRATAMIENTO			
TIPO DE INDICACIÓN:		Nº TRIPLES INTRATECALES PREVIAS	
PROFILÁXIS	<input type="checkbox"/>	INTERVALO ENTRE TIT	
TERAPEÚTICO	<input type="checkbox"/>	IRRADIACIÓN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL PREVIA:	<input type="checkbox"/> SI
VÍA UTILIZADA:	PUNCIÓN LUMBAR <input type="checkbox"/>	RESERVORIO OMMAYA <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NO
PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN			
VOLUMEN LCR EXTRAÍDO		VOLUMEN FÁRMACO ADMINISTRADO IT	TIEMPO OBSERVACIÓN TRAS PROCEDIMIENTO
POSICIÓN DURANTE LA ADMINISTRACIÓN:		POSICIÓN DURANTE EL PERIODO DE OBSERVACIÓN:	
RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE:			
PREMEDICACIÓN O SEDACIÓN ANTES DEL PROCEDIMIENTO: SI NO			
DESCRIPCIÓN:			
COMPLICACIONES DURANTE EL PROCEDIMIENTO: SI NO			
DESCRIPCIÓN:			
TOXICIDAD			
Descripción evento adverso:			
Grado (CTCAE 4.0):			
Tiempo transcurrido desde administración hasta aparición		Duración evento adverso	
Necesidad de tratamiento	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Descripción del tratamiento			
Desenlace evento adverso:			

Anexo 5: Algoritmo de Naranjo.

Ítems	SI	NO	Desconocido
¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la RA tras re-administración del fármaco?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0
¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0
PUNTUACION TOTAL			

Puntuación:

- Definida: 9 o más puntos.
- Probable: 5-8 puntos.
- Posible: 1-4 puntos.
- Dudosa: 0 o inferior.

Anexo 6: Fármacos administrados concomitantemente a la TIT que puede causar cefalea.

Frecuencia aparición cefalea	Fármacos
Muy Frecuente ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">➤ Busulfan.➤ Citarabina.➤ Fludarabina.➤ Idarrubicina.➤ Rituximab.➤ Tiotepa.➤ Tretionina.
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">➤ Asparraginasa.➤ Carmustina.➤ Metotrexato.
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	<ul style="list-style-type: none">➤ Vincristina.
Muy Raras ($< 1/10.000$)	<ul style="list-style-type: none">➤ Carboplatino.➤ Corticosteroides.➤ Pegaspargase.

Anexo 7: Descripción y clasificación CTCAE v. 4.0 de los eventos adversos registrados en el estudio.

Efecto adverso	Grado				
	1	2	3	4	5
Vértigos	Leve inestabilidad o sensación de movimiento.	Inestabilidad o sensación de movimiento moderada, limitando ABVD instrumentales.	Inestabilidad o sensación de movimiento grave, limitando todas las ABVD.	-	-
Polineuropatía sensitivo-motora	Asintomática, parestesias o pérdida de reflejos tendinosos. No es necesario intervención, sólo observación clínica o diagnóstica.	Síntomas moderados, limitando ABVD instrumentales.	Síntomas graves, limitando todas las ABVD.	Consecuencias que amenazan la vida, necesario intervención urgente.	Muerte.
Vómitos	1 -2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas.	3 – 5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas.	≥ 6 episodios (separados por 5 minutos), se requiere NE, NPT u hospitalización.	Consecuencias que amenazan la vida, necesario intervención urgente.	Muerte.
Dolor Lumbar	Dolor leve	Dolor moderado, limitando ABVD instrumentales.	Dolor grave, limitando todas las ABVD.	-	-
Cefalea	Dolor leve	Dolor moderado, limitando ABVD instrumentales.	Dolor grave, limitando todas las ABVD.	-	-

Efecto adverso	Grado				
	1	2	3	4	5
Presíncope	-	Presente (por ejemplo, cerca del desmayo)	-	-	-
Síncope	-	-	Presente, colapso ortostático.	-	-
Diplopía	Síntomas leves; no necesaria intervención, sólo observación clínica o diagnóstica.	Síntomas moderados, requiere una intervención mínima no invasiva, limitación ABVD instrumentales.	Síntomas graves o clínicamente significantes, se requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria; incapacidad para realizar todas ABVD.	-	-
Somnolencia	Leve, pero mayor a la somnolencia habitual.	Sedación moderada, limitando ABVD instrumentales.	Obnubilación o estupor	Consecuencias que amenazan la vida, necesario intervención urgente.	Muerte.
Dolor en extremidades inferiores	Dolor leve	Dolor moderado, limitando ABVD instrumentales.	Dolor grave, limitando todas las ABVD.	-	-
Parestesia	Síntomas Leves	Síntomas moderados, limitando ABVD instrumentales.	Síntomas graves, limitando todas las ABVD.	-	-

Anexo 8: Descripción de las toxicidades registradas durante el estudio por paciente y administración en la población pediátrica.

PACIENTE	CODIGO ADMINISTRACIÓN	EA	GRADO	T INICIO	T DURACIÓN	DESCRIPCIÓN TRATAMIENTO
1	LMCC220513	Vómitos	1	1 hora	15 minutos	Metoclopramida
	LMCC230614	Cefalea	2	45 minutos	2 horas	Metamizol
2	ASS080313	Dolor Lumbar	2	30 minutos	4 horas	Metamizol
	ASS030413	Vómitos	1	10 minutos	30 minutos	No Preciso Tratamiento
3	ARG150713	Vómitos	1	3 horas	30 minutos	Ondansetron
4	NSPP090113	Dolor Lumbar	1	30 minutos	1 hora	Metamizol
5	DAN061213	Vómitos	1	24 horas	1 hora	Ondansetron
6	AMM150514	Cefalea	1	24 horas	24 horas	Paracetamol
7	CGH210214	Dolor Lumbar	2	48 horas	1 hora	Paracetamol
	CGH110314	Cefalea	1	36 horas	30 minutos	No Preciso Tratamiento
	CGH250314	Cefalea	3	20 horas	72 horas	Metamizol
		Vómitos	2	20 horas	72 horas	Metoclopramida
8	NNV070114	Cefalea	2	12 horas	24 horas	Paracetamol + Metamizol
	NNV280114	Vómitos	1	1 hora	3 horas	Ondansetron
9	RPS180913	Vómitos	1	1 hora	15 minutos	No Preciso Tratamiento
		Cefalea	1	1 hora	15 minutos	No Preciso Tratamiento
10	LDMT070513	Vómitos	1	1 hora	30 minutos	No Preciso Tratamiento
		Dolor MMII	1	1 hora	30 minutos	No Preciso Tratamiento
	LDMT060813	Dolor MMII	2	2 horas	24 horas	Paracetamol
	LDMT100913	Dolor MMII	2	3 horas	1 hora	Paracetamol
		Vómitos	2	3 horas	1 hora	Metoclopramida
	LDMT311013	Vómitos	2	24 horas	7 días	Metoclopramida + Ondansetron
LDMT271113	Vómitos	1	45 minutos	15 minutos	Metoclopramida	

PACIENTE	CODIGO ADMINISTRACIÓN	EA	GRADO	T INICIO	T DURACIÓN	DESCRIPCIÓN TRATAMIENTO
11	SMS090813	Dolor Lumbar	1	24 horas	24 horas	Metamizol
	SMS221113	Presíncope	2	1 hora	10 minutos	No Preciso Tratamiento
	SMS271213	Vómitos	2	3 horas	1 hora	Ondansetron
	SMS100114	Vómitos	2	1 hora	1 hora	Ondansetron
12	IEZ080514	Cefalea	2	72 horas	72 horas	Metamizol
		Vértigos	1	72 horas	72 horas	No Preciso Tratamiento
		Diplopía	1	72 horas	72 horas	No Preciso Tratamiento
13	PLS060313	Vómitos	2	5 minutos	8 horas	Ondansetron
	PLS050413	Cefalea	2	20 horas	7 días	Paracetamol + Metamizol
		Somnolencia	2	20 horas	7 días	No Preciso Tratamiento
	PLS200613	Vómitos	2	24 horas	4 días	Ondansetron
14	CSM081114	Vértigos	1	24 horas	12 horas	No Preciso Tratamiento
15	MSB300413	Dolor Lumbar	2	5 minutos	20 minutos	Metamizol
16	DMG041013	Cefalea	2	48 horas	6 días	Paracetamol + Metamizol
		Somnolencia	2	48 horas	6 días	No Preciso Tratamiento
		Dolor lumbar	1	48 horas	6 días	Paracetamol + Metamizol
		Vómitos	3	48 horas	6 días	Metoclopramida + Ondansetron
	DMG281213	Vómitos	1	12 horas	48 horas	Ondansetron
	DMG280114	Vómitos	2	3 horas	6 horas	Ondansetron + Metoclopramida
17	ABB310113	Cefalea	2	8 horas	1 hora	Paracetamol
		Dolor Lumbar	2	8 horas	1 hora	Paracetamol
	ABB280813	Vómitos	1	30 minutos	10 minutos	No Preciso Tratamiento
	ABB201113	Vómitos	1	7 horas	1 hora	No Preciso Tratamiento
18	CCG180913	Vómitos	1	1 hora	30 minutos	No Preciso Tratamiento

PACIENTE	CODIGO ADMINISTRACIÓN	EA	GRADO	T INICIO	T DURACIÓN	DESCRIPCIÓN TRATAMIENTO
19	ENMG060213	Dolor Lumbar	1	12 horas	2 horas	Metamizol
		Cefalea	1	12 horas	2 horas	Metamizol
	ENMG270213	Cefalea	1	2 horas	1 hora	Paracetamol
	ENMG250613	Vómitos	1	10 minutos	15 minutos	Ondansetron
20	FHB250913	Dolor Lumbar	1	12 horas	12 horas	No Precisó Tratamiento
	FHB060514	Vómitos	2	48 horas	7 días	Ondansetron
21	EGI110913	Dolor Lumbar	2	4 horas	24 horas	Paracetamol
	EGI261113	Cefalea	3	30 minutos	9 días	Paracetamol + Metamizol
		Vómitos	2	30 minutos	9 días	Ondansetron
22	AAGV170314	Vómitos	1	4 horas	1 hora	Ondansetron
		Cefalea	2	36 horas	24 horas	Metamizol
23	ISG100614	Vómitos	1	10 horas	1 hora	Ondansetron
		Cefalea	1	10 horas	1 hora	Metamizol

Anexo 9: Descripción de las toxicidades registradas durante el estudio por paciente y administración en la población adulta.

PACIENTE	CODIGO ADMINISTRACIÓN	EA	GRADO	T INICIO	T DURACIÓN	DESCRIPCIÓN TRATAMIENTO
1	NEAQ010714	Vértigo	2	24 horas	8 días	No precisó
2	PRAL140113	Polineuropatía	2	3 horas	30 días	Dexametasona
3	JLCG160813	Vómitos	1	12 horas	48 horas	Metoclopramida + Ondansetron
4	JEB310113	Dolor Lumbar	1	20 horas	48 horas	No Precisó Tratamiento
		Cefalea	1	72 horas	5 días	Paracetamol
	JEB201113	Cefalea	2	24 horas	8 días	Paracetamol + Metamizol + Petidina + Ibuprofeno + Cafeína + Ergotamina
	JEB210414	Cefalea	2	72 horas	15 días	Paracetamol + Cafeína + Ergotamina
5	JEG070114	Cefalea	1	5 horas	48 horas	Paracetamol
		Vómitos	1	7 horas	48 horas	Metoclopramida
	JEG110114	Cefalea	1	2 horas	24 horas	Paracetamol
		Vómitos	1	3,5 horas	6 horas	Metoclopramida
6	LFG281113	Cefalea	1	7 días	5 días	Metamizol
7	RFR230514	Cefalea	1	24 horas	15 días	Ibuprofeno
8	DFGO130513	Vómitos	1	2 horas	1 hora	Metoclopramida
	DFGO030613	Cefalea	1	12 horas	1 hora	Metamizol
	DFGO240613	Vómitos	1	4 horas	2 horas	Metoclopramida
		Dolor Lumbar	1	4 horas	2 horas	No Precisó
9	LJM250613	Vómitos	2	15 horas	48 horas	Metoclopramida + Ondansetron + Clorpromazina
10	MIML060614	Cefalea	2	12 horas	72 horas	Paracetamol
11	RPS300813	Parestesias	1	30 minutos	1 hora	No Precisó Tratamiento
		Cefalea	1	22 horas	1 hora	Metamizol
12	FPC040414	Cefalea	1	30 minutos	2 horas	Paracetamol
		Vómitos	1	10 horas	5 horas	Metoclopramida

PACIENTE	CODIGO ADMINISTRACIÓN	EA	GRADO	T INICIO	T DURACIÓN	DESCRIPCIÓN TRATAMIENTO
13	ASV180214	Vértigos	1	48 horas	48 horas	No Preciso
	ASV220214	Vómitos	1	48 horas	72 horas	Metoclopramida
14	JVA250713	Vómitos	2	24 horas	6 días	Metoclopramida + Ondansetron
		Cefalea	2	24 horas	6 días	Paracetamol + Morfina
		Vértigos	3	24 horas	6 días	Betahistina
	JVA010813	Vómitos	1	48 horas	24 horas	Metoclopramida + Ondansetron
	JVA090813	Cefalea	1	48 horas	24 horas	No Preciso Tratamiento
		Presíncope	2	48 horas	10 minutos	No Preciso Tratamiento

Anexo 10: Protocolos/esquemas de tratamiento utilizados durante el estudio en la población pediátrica clasificados según indicación.

- **Leucemia Aguda Linfoblástica**

LAL-RI/2001: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LAL DE BAJO RIESGO.		
Fase (Semanas tratamiento)	Tratamiento	Días
Inducción a la Remisión (Semanas 1 a 6)	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1 - 27
	PDN 30 mg/m ² /día IV o VO	28 - 35
	VCR 1,5 mg/m ² IV	8,15,22 y 28
	DNR 30 mg/m ² IV	8 y 15
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	9 – 11, 16 -18 y 23 - 25
	CFM 1000 mg/m ² IV	22
	TIT ESTÁNDAR	1 y 22
Consolidación con Intensificación (Semanas 6 a 14)	MP 50 mg/m ² /día VO	1 - 7, 28 - 35 y 56 - 63
	MTX 3g/m ² IV. en 24 horas	1, 28 y 56
	VP-16: 150 mg/m ² IV	14 – 15 y 42 - 43
	ARA-C 1000 mg/m ² IV en 3 horas	14 - 15 y 42 - 43
	TIT ESTÁNDAR	1, 28 y 56
Reinducción - Consolidación (Semanas 15 a 23)	DXM 6 mg/m ² /día VO	1 - 21
	DXM 3 mg/m ² /día VO	21 - 28
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1, 8 y 15
	DNR 30 mg/m ² IV	1 y 8
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	8 y 9, 15 y 16, 22 y 23
	CFM 1000 mg/m ² IV	22
	MP 50 mg/m ² /día VO.	35 - 42
	MTX 3g/m ² IV en 24 horas	35
	VP-16 150 mg/m ² IV	49 - 50
	ARA-C 1.000 mg/m ² IV en 3 horas	49 - 50
TIT ESTÁNDAR	1 y 35	
Mantenimiento (semanas 24 a 108).		
QT continua	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 20 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
	TIT ESTÁNDAR	Semana 54 y 108
Reinduccion (cinco ciclos, en las semanas 24, 30, 36, 42 y 48)	VCR 1,5 mg/m ² IV	1
	PDN 30 mg/m ² /día IV o VO	1 - 7
	L-ASA: 20.000 UI/m ² IM	1
	TIT ESTÁNDAR	1
*Abreviaturas: ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DNR: Daunorubicina; DXM: Dexametasona; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; QT: Quimioterapia; TIT ESTÁNDAR: Triple Intratecal; VNC: Vincristina; VP-16: Etoposido.		

LAL-RI/96: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LAL DE RIESGO INTERMEDIO.		
Fase (Semanas tratamiento)	Tratamiento	Días
Inducción a la Remisión (Semanas 1 a 6)	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1 - 27
	PDN 30 mg/m ² /día IV o VO	28 - 35
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1, 8, 15 y 22
	DNR 30 mg/m ² , IV	1, 8, 15 y 22
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	10 - 12, 17 -19 y 24 - 26
	CFM 500 mg/m ² IV	1, 2 y 29
	TIT ESTÁNDAR	1 y 22
Consolidación 1 (Semanas 7 a 17)	MP 50 mg/m ² /día VO	1 - 7, 28 - 35 y 56 - 63
	MTX 3g/m ² IV en 24 horas	1, 28 y 56
	VP-16: 150 mg/m ² IV c/ 12 horas	14 y 42
	ARA-C 500 mg/m ² IV en 3 horas	14 - 15 y 42 - 43
	TIT ESTÁNDAR	1, 28 y 56
Consolidación 2 (Semanas 18 a 22)	DXM 10 mg/m ² /día VO.	1 - 14
	DXM 5 mg/m ² /día VO	15 - 21
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1, 8 y 15
	DNR 30 mg/m ² IV	1, 2, 8 y 15
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM.	1 - 3 y 15 - 17
	TIT ESTÁNDAR	1 y 35
Mantenimiento (semanas 22 a 104).		
QT continua	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 20 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
	TIT ESTÁNDAR	Semana 54 y 108
Reinduccion (siete ciclos, en las semanas 25, 29, 33, 37, 41, 45 y 49)	VCR 1,5 mg/m ² IV	1
	PDN 30 mg/m ² /día IV o VO	1 - 7
	L-ASA: 20.000 UI/m ² IM	1
	TIT ESTÁNDAR	1

***Abreviaturas:** ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DNR: Daunorubicina; DXM: Dexametasona; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; QT: Quimioterapia; TIT ESTÁNDAR: Triple Intratecal; VNC: Vincristina; VP-16: Etoposido.

LAL-AR-N-2005: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LAL DE ALTO RIESGO.		
Fase(Semanas tratamiento ^a)	Tratamiento	Días
Inducción a la Remisión (semana 1 a 4)	PDN 60 mg/m ² /día oral o IV	1 - 22
	PDN 30 mg/m ² /día oral o IV	23 - 29
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1, 8, 15 y 22
	DNR 30 mg/m ² IV	1, 8, 15 y 22
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	9,11,13,16,18,20,23,25 y 27
	CFM 500 mg/m ² IV	1, 2 y 29
	TIT ESTÁNDAR	1, 2 y 29.
Consolidación con Intensificación (semana 4 – 14)^{b,c}		
Bloque 1	DXM 10 mg/m ² /día VO	1 - 5
	DXM 5 mg/m ² /día VO	6 y 7
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1 y 8
	CFM 500 mg/m ² IV	8
	MP 100 mg/m ² /día VO	1 - 5
	MTX 5g/m ² IV en 24 horas	1
	ARA-C 1 g/m ² IV c/12 horas	5 y 6
	TIT ESTÁNDAR	1
Bloque 2	DXM 10 mg/m ² /día VO	1 - 5
	DXM 5 mg/m ² /día VO	6 y 7
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1 y 8
	MTX 5g/m ² IV en 24 horas	1
	ARA-C 1 g/m ² IV c/12 horas	5 y 6
	DNR 30 mg/m ² IV	1
	L-ASA 20.000 UI/m ² IM	7
	TIT ESTÁNDAR	1
Reinducción con Intensificación (semana 14 – 20)	PDN 60 mg/m ² /día oral o IV	1 - 14
	PDN 30 mg/m ² /día oral o IV	15 - 22
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1 y 8
	DNR 30 mg/m ² IV	1 y 8
	CFM 500 mg/m ² IV	15
	MTX 3g/m ² IV en 24 horas	29
	MP 50 mg/m ² /día VO	29 - 35
	ARA-C 1 g/m ² IV c/12 horas	43 y 44
	TIT ESTÁNDAR	1, 15, 29 Y 43
Mantenimiento con Refuerzos (seis ciclos, semana 20 – 34)	MTX 20 mg/m ² /semana IM	1, 7 y 14
	MP 50 mg/m ² /día VO	1 - 21
	PDN 60 mg/m ² /día oral	22 - 28
	VCR 1,5 mg/m ² IV	22
	L-ASA 20.000 UI/m ² IM	22
	TIT ESTÁNDAR	22
Mantenimientos (hasta completar 24 meses)	MTX 20 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)

^a Pueden variar en función de la respuesta del paciente al tratamiento.

^b Administración secuencial de dos bloques de quimioterapia por un total de 2 ciclos. El intervalo entre dos bloques será el necesario hasta que se alcancen los indicadores de recuperación de la actividad medular (generalmente 14 días).

^c Si buena respuesta tras finalización de esta fase y EMR negativa, pacientes continuarán seguirán con quimioterapia exclusivamente. Si ERM >0.01% después del 2º ciclo o considerados previamente como de muy alto riesgo pasarán a un programa de TPH alogénico.

***Abreviaturas:** AR: Alto Riesgo; ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DNR: Daunorubicina; DXM: Dexametasona; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; TIT: Triple Intratecal; VNC: Vincristina.

LAL/SEHOP-PETHEMA 2013: PACIENTES RIESGO BAJO		
Fase (Semanas tratamiento)	Tratamiento	Días
Inducción IA (Semanas 1 a 6)	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1 - 28
	PDN pauta retirada.	28 - 35
	VCR 1,5 mg/m ² IV	8,15,22 y 29
	DNR 30 mg/m ² IV	8 y 15
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
	TIT ESTÁNDAR	1, 12 y 33 Si SNC-2 : 1, 12, 18 y 27, 33
Inducción IB (Semanas 6 – 10)	CFM 1000 mg/m ² IV	36 y 64
	MP 60 mg/m ² /día VO	36 - 63
	ARA-C 75 mg/m ² IV	38 – 41, 45 – 48, 52 – 55 y 59 – 62.
	TIT ESTÁNDAR	45 y 59
Consolidación (Semanas 12 a 20)	MP 25 mg/m ² /día VO	1 - 56
	MTX 5 g/m ² IV en 24 horas	8, 22, 36 y 50.
	TIT ESTÁNDAR	8, 22, 36 y 50
Reinducción (Semanas 22 a 29)	DXM 10 mg/m ² /día VO	1 - 21
	DXM pauta retirada	22 - 29
	VCR 1,5 mg/m ² IV	8, 15, 22 y 29
	DOX 30 mg/m ² IV	8, 15, 22 y 29
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	8, 11, 15 y 18
	TG 60 mg/m ² /día VO	36 - 49
	CFM 1000 mg/m ² IV	36
	ARA-C 75 mg/m ² IV	38 - 41 y 45 - 48
TIT ESTÁNDAR	38 y 45 Sí SNC-2: 1,18,38 y 45	
Mantenimiento (Semana 31 a 96)	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 20 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
	TIT ESTÁNDAR	Mensual (4 dosis)

Abreviaturas: ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DNR: Daunorubicina; DOX: Doxorubicina; DXM: Dexametasona; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; TG: Tioguanina; TIT ESTÁNDAR: Triple Intratecal; VNC: Vincristina.

LAL/SEHOP-PETHEMA 2013: PACIENTES RIESGO INTERMEDIO		
Fase (Semanas tratamiento)	Tratamiento	Días
Inducción IA (Semanas 1 a 6)	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1 - 28
	PDN pauta retirada.	28 - 35
	VCR 1,5 mg/m ² IV	8,15,22 y 29
	DNR 30 mg/m ² IV	8 , 15, 22 y 29
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
	TIT ESTÁNDAR	1, 12 y 33 Si SNC-2 : 1, 12, 19 y 26, 33
Inducción IB (Semanas 6 – 10)	CFM 1000 mg/m ² IV	36 y 64
	MP 60 mg/m ² /día VO	36 - 63
	ARA-C 75 mg/m ² IV	38 – 41, 45 – 48, 52 – 55 y 59 – 62.
	TIT ESTÁNDAR	45 y 59
Consolidación (Semanas 12 a 20)	MP 25 mg/m ² /día VO	1 - 56
	MTX 5 g/m ² IV en 24 horas	8, 22, 36 y 50.
	TIT ESTÁNDAR	8, 22, 36 y 50
Reinducción (Semanas 22 a 29)	DXM 10 mg/m ² /día VO	1 - 21
	DXM pauta retirada.	22 - 29
	VCR 1,5 mg/m ² IV	8, 15, 22 y 29
	DOX 30 mg/m ² IV	8, 15, 22 y 29
	PEG – ASP 1000 UI/m ² c/15 días	Inicio día 1 (10 dosis)
	TG 60 mg/m ² /día VO	36 - 49
	CFM 1000 mg/m ² IV	36
	ARA-C 75 mg/m ² IV	38 - 41 y 45 - 48
TIT ESTÁNDAR	38 y 45 Sí SNC-2: 1,18,38 y 45	
Mantenimiento (Semana 31 a 96)	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 20 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
	TIT ESTÁNDAR	Mensual (6 dosis)

Abreviaturas: ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DNR: Daunorubicina; DOX: Doxorubicina; DXM: Dexametasona; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; TG: Tioguanina; TIT ESTÁNDAR: Triple Intratecal; VNC: Vincristina.

LAL/SEHOP-PETHEMA 2013: PACIENTES RIESGO ALTO (Parte 1)		
Fase (Semanas tratamiento)	Tratamiento	Días
Inducción IA (Semanas 1 a 6)	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1 - 28
	PDN pauta retirada.	28 - 35
	VCR 1,5 mg/m ² IV	8,15,22 y 29
	DNR 30 mg/m ² IV	8 , 15, 22 y 29
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
	CFM 1000 mg/m ²	10 (Si LAL T y mala respuesta Prednisona)
	TIT ESTÁNDAR	1, 12, 19, 26 y 33 ^a Si SNC-3: 1, 8, 15, 22 y 29.
Inducción IB (Semanas 6 a 10)	CFM 1000 mg/m ² IV	36 y 64
	MP 60 mg/m ² /día VO	36 - 63
	ARA-C 75 mg/m ² IV	38 – 41, 45 – 48, 52 – 55 y 59 – 62.
	TIT ESTÁNDAR	45 y 59
Intensificación AR- 1 (Semanas 12 a 13)	DXM 20 mg/m ² /día VO	1 - 5
	MTX 5 g/m ² IV. en 24 horas	1
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1 y 6
	PEG – ASP 1000 UI/m ² IM	7
	CFM 200 mg/m ² IV c/12 horas	2 - 4
	ARA-C 2 g/m ² IV c/12 horas	5
	TIT ESTÁNDAR	1
Intensificación AR-2 (Semanas 16 a 17)	DXM 20 mg/m ² /día VO	1 - 5
	VDS 3 mg/m ² IV	1 y 6
	MTX 5 g/m ² IV en 24 horas	1
	IFM 800 mg/m ² IV c/12 horas	2 - 4
	DNR 30 mg/m ² IV	5
	PEG – ASP 1000 UI/m ² IM	7
	TIT ESTÁNDAR	1 y 5
Intensificación AR-3 (Semanas 20 a 21)	DXM 20 mg/m ² /día VO	1 - 5
	ARA-C 2 g/m ² IV c/12 horas	1 y 2
	VP-16 100 mg/m ² IV c/12 horas	3,4 y 5
	PEG – ASP 1000 UI/m ²	6
	TIT ESTÁNDAR	5

^a Se exceptúan aquellos paciente de AR sólo por LAL pre-B con mala respuesta a prednisona, que recibirán sólo 3 dosis de TIT: días 1, 12 y 33.

***Abreviaturas:** ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DNR: Daunorubicina; DOX: Doxorubicina; DXM: Dexametasona; IFM: Ifosfamida; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; TG: Tioguanina; TIT ESTÁNDAR: Triple Intratecal; VDS: Vindesina; VNC: Vincristina.

LAL/SEHOP-PETHEMA 2013: PACIENTES RIESGO ALTO (Continuación)		
Fase (Semanas tratamiento)	Tratamiento	Días
Reinducción R-1 ^c , R2 y R3 ^{d,e}	DXM 10 mg/m ² /día VO	1 - 15
	DXM pauta retirada.	15 - 22
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1 y 8
	DOX 30 mg/m ² IV	1 y 8
	PEG – ASP 1000 UI/m ² IM	1 y 15
	TG 60 mg/m ² /día VO.	15 - 28
	CFM 500 mg/m ² IV c/12 horas	15
	ARA-C 75 mg/m ² IV.	17 – 20 y 24 - 27
	TIT ESTÁNDAR	1, 17 y 24 ^b
Mantenimiento ^e	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 20 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
	TIT ESTÁNDAR	Mensual (6 dosis) ^f

^b Se exceptúan aquellos paciente de AR sólo por LAL pre-B con mala respuesta a prednisona, que recibirán sólo 2 dosis de TIT: días 17 y 24.

^c En pacientes de AR afectación SNC-3 y que no tienen indicación de TPH, se administrará dos bloques similares a AR-1 y AR- 2 en lugar de R- 1.

^d Se administran las tres reinducciones si no indicación TPH. Si indicación de TPH y ERM negativa tras AR-3, se realizará el TPH. Si por condiciones logísticas no se pudiera realizar el TPH, se administrará el Bloque R-1, seguido del TPH. Si ERM positiva tras AR-3, recibirán antes del TPH un tratamiento de rescate con quimioterapia intensiva con CLOFARABINA + ETOPOSIDO + CICLOFOSFAMIDA.

^e Se realizará la reinducción R-1, a las dos semanas se realizará una fase de 4 semanas de mantenimiento, posteriormente se administrara R-2, a las dos semanas se realizará una fase de 4 semanas de mantenimiento, posteriormente se administrara R-3. Tras dos semanas, se iniciará un mantenimiento prolongado hasta completar dos años.

^f Se administrarán tras finalizar R3, en la fase de mantenimiento posterior.

***Abreviaturas:** ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DNR: Daunorubicina; DOX: Doxorubicina; DXM: Dexametasona; IFM: Ifosfamida; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; TG: Tioguanina; TIT ESTÁNDAR: Triple Intratecal; VDS: Vindesina; VNC: Vincristina.

- **Leucemia Aguda Mieloide**

PROTOCOLO SHOP-LMA-2007		
Fase	Tratamiento	Días
Inducción ^a	VP-16 150 mg/m ² IV	5,6 y 7
	ARA-C 100 mg/m ² IV perfusión continua	1
	ARA-C 100 mg/m ² /12 horas IV	2 - 8
	IDA 10 mg/m ² /día IV	2, 3 y 4
	TIT ESTÁNDAR	1
Consolidación 1 ^b	ARA-C 1000 mg/m ² /12 horas IV	1, 2 y 3
	MITOXATRONA 12 mg/m ² IV	1, 2 y 3
	TIT ESTÁNDAR	1
Consolidación 2 ^c	ARA-C 1000 mg/m ² /12 horas IV	1, 2 y 3
	TG 100 g/m ² /día VO.	1-7
	TIT ESTÁNDAR	1

^a Se administraran 2 ciclos iguales, uno a continuación del otro. El tiempo entre ambos dependerá de la respuesta y el tiempo recuperación del paciente.

^b Los pacientes de muy alto riesgo y alto riesgo, estos últimos si donante familiar, pasarán a un protocolo de TPH alogénico.

^c Los pacientes de alto riesgo pasarán a un protocolo de TPH autólogo.

***Abreviaturas:** ARA-C: Citarabina; IDA: Idarrubicina; LMA: Leucemia Aguda Mieloide; TG: Tioguanina; TIT ESTÁNDAR: Triple Intratecal; VP-16: Etopósido.

- **Linfoma No Hodgkin**

R-ICE		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1 y 3
Ifosfamida	3000 mg/m ² IV	3, 4 y 5
Etoposido	100 mg/m ² IV	3, 4 y 5
Carboplatino	635 mg/m ² IV	3

- **Leucemia Aguda Refractaria/Recaída:**

FLAGIDA		
Fármaco	Dosis	Día
Fludarabina	30 mg/m ² IV	1 - 5
Citarabina	2 g/m ² IV	1 - 5
Idarrubicina	8 mg/m ² IV	1 - 3

TVTG		
Fármaco	Dosis	Día
Topotecan	1 mg/m ² IV	1 - 5
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1 - 5
Tiotepa	15 mg/m ² IV	1 - 3
Dexametasona	45 mg/m ² IV	1 - 5

- **Acondicionamiento de TPH:**

ACONDICIONAMIENTOS TPH			
Protocolo	Fármaco	Dosis	Día
BU-VP16-CFM	Busulfan	Dosis según peso*	- 8 a - 5
	Etopósido	40 mg/kg IV	- 4
	Ciclofosfamida	60 mg/kg IV	- 3 y - 2
BUCY2-PED	Busulfan	Dosis según peso*	- 8 a - 5
	Ciclofosfamida	60 mg/kg IV	- 3 y - 2
BUCY2-ATG-PED	Busulfan	Dosis según peso*	- 8 a - 5
	Ciclofosfamida	60 mg/kg IV	- 3 y - 2
	ATG conejo	2 mg/Kg/día	2 mg/kg/día
BUCY4-ATG-PED	Busulfan	Dosis según peso*	- 10 a - 7
	Ciclofosfamida	60 mg/kg IV	- 5 y - 2
	ATG conejo	2 mg/Kg/día IV	2 mg/kg/día
ICT-CFM-ATG-PED	Irradiación corporal total		-7 a -5
	Ciclofosfamida	60 mg/kg IV	-3 a -2
	ATG conejo	1,5 mg/kg/día IV	-1

* **Dosis Busulfan según peso IV administrado cada 24 horas:** < 9 kg: 4 mg/kg; 9 a < 16 kg: 4,8 mg/kg; 16 a < 23 kg: 4,4 mg/kg; 23 a < 34 kg: 3,8; > 34 kg: 3,2 mg/kg.

Anexo 11: Protocolos/esquemas de tratamiento utilizados durante el estudio en la población adulta clasificados según indicación.

- **Leucemia Aguda Linfoblástica:**

LAL-AR/2011: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LAL DE ALTO RIESGO BCR/ABL NEGATIVA EN ADULTOS (Primera parte).		
Fase	Tratamiento	Días
Prefase	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1-7
	TIT ESTÁNDAR	1
Inducción 1	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1 - 14
	PDN 30 mg/m ² /día IV o VO	15 - 21
	PDN 15 mg/m ² /día IV o VO	21 - 28
	VCR 1,5 mg/m ² IV	8,15,22 y 28
	DNR 30 mg/m ² IV	8 y 15
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM	16 -20 y 23 - 27
	TIT ESTÁNDAR	SNC-1: 1 y 22 SNC-2 y SNC-3: cada 3-4 días ^a .
Inducción 2^b	Esquema FLAGIDA	Día 1 a 5
	TIT ESTÁNDAR	Día 7
Consolidación-1	DXM 20 mg/m ² /día VO	1-5
	DXM pauta descenso.	6 - 8
	MTX 3 g/m ² IV. en 24 horas si LAL B o 5 g/m ² si LAL T	1
	L-ASA 20.000 UI/m ² IM	3
	VCR 1,5 mg/m ² IV	1 y 8
	TIT ESTÁNDAR	1
Consolidación-2	DXM 20 mg/m ² /día VO	1-5
	DXM pauta descenso.	6 - 8
	L-ASA 20.000 UI/m ² IM	3
	ARA-C 2 g/m ² c/ 12 horas IV	1 y 2
	TIT ESTÁNDAR	4
Consolidación-3^c	Similar a Consolidación-1	
Consolidación tardía	Repetición de los bloques de Consolidación 1,2 y 3	

LAL-AR/2011: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LAL DE ALTO RIESGO BCR/ABL NEGATIVA EN ADULTOS (Continuación).		
Fase	Tratamiento	Días
Mantenimiento (durante 2 años)	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 20 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
Reinducciones (mensualmente durante el primer año del mantenimiento)	VCR 1,5 mg/m ² IV	1
	PDN 30 mg/m ² /día IV o VO	1 - 7

^a Se administrará hasta desaparición de los blastos, más 2 administraciones adicionales. No deben administrarse menos de 5 dosis de tratamiento intratecal.

^b Pacientes sin RC morfológica o enfermedad residual > 0,1%.

^c Los pacientes con enfermedad residual < 0,01% después de la consolidación-3 seguirán con la consolidación tardía, el resto irán a alo-TPH.

***Abreviaturas:** ARA-C: Citarabina; DNR: Daunorubicina; DXM: Dexametasona; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; QT: Qumioterapia; TIT: Triple Intratecal; VNC: Vincristina.

LAL-07OLD: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LAL CON CROMOSOMA Ph⁺ NEGATIVO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA (> 55 AÑOS).		
Fase	Tratamiento	Días
Prefase	PDN 60 mg/m ² /día IV o VO	1-7
	TIT ESTÁNDAR	1
Inducción a la remisión.	DXM 10 mg/m ² /día VO	1, 2 y 8-11
	VCR 1,5 mg IV	1 y 8
	IDA 10 mg IV	1, 2, 8 y 9
	ARA-C 60 mg/m ² IV	16 – 19 y 23 - 26
	CFM 300 mg/m ² IV	15 - 17
	TIT ESTÁNDAR	1 y 22
Consolidación (6 ciclos de consolidación a intervalos de 4-6 semanas)		
Ciclos 1, 3 y 5	MTX 1 g/m ² IV	1
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM o IV	2
Ciclos 2, 4 y 6	ARA-C 1.000 mg/m ² IV	1, 3 y 5
Mantenimiento (hasta completar 2 años desde diagnóstico)	MP 60 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 25 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
Reinducción (cada dos meses el primer año del mantenimiento y cada 3 el segundo)	VCR 1 mg IV	1
	DXM 40 mg/día IV o VO	1 y 2

Abreviaturas: ARA-C: Citarabina; CFM: Ciclofosfamida; DXM: Dexametasona; L- ASA: Asparaginasa; LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; IDA: Idarubicina; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PDN: Prednisolona; QT: Qumioterapia; TIT: Triple Intratecal; VNC: Vincristina.

- **Leucemia Aguda Mieloide:**

-

PROTOCOLO PETHEMA – LMA 10*		
Fase	Tratamiento	Días
Inducción	ARA-C 200 mg/m ² en PC IV	1 - 7
	IDA 12 mg/m ² /día IV	2, 3 y 4
Pacientes de grupo de riesgo favorable		
Consolidación	ARA-C 3 g/m ² /12 horas IV	1, 3 y 5
TPH: BEA	Busulfan 0,8 mg/kg/6 horas IV	- 8 a -5
	Etopósido 20 mg/kg/día IV	- 4 a -3
	ARA-C 3 g/m ² /12 horas IV	-3 a -2
Pacientes de grupo de riesgo intermedio o alto		
Consolidación-1	ARA-C 200 mg/m ² en PC IV	1 - 7
	IDA 12 mg/m ² /día IV	1 - 3
	TIT ESTÁNDAR	1
Consolidación- 2	ARA-C 3 g/m ² /12 horas IV	1, 3 y 5
TPH:BEA	Busulfan 0,8 mg/kg/6 horas	- 8 a -5
	Etopósido 20 mg/kg/día	- 4 a -3
	ARA-C 3 g/m ² /12 horas IV	-3 a -2
* La administración de profilaxis del SNC se hará a criterio de cada centro.		
Abreviaturas: ARA-C: Citarabina; IDA: Idarrubicina; LMA: Leucemia Aguda Mieloide; TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.		

- **Leucemia promielocítica aguda:**

PROTOCOLO PETHEMA LPA 2012*		
Fase	Tratamiento	Días
Inducción	Ácido trans-retinóico 45 mg/m ² /día VO	Diario (30-90 días, según respuesta)
	IDA 12 mg/m ² /día IV	2, 4, 6 y 8
Pacientes con riesgo bajo o edad ≥ 60 años		
Consolidación - 1	Ácido trans-retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	IDA 5 mg/m ² /día IV	1, 2, 3 y 4
Consolidación - 2	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	Mitoxantrona 10 mg/m ² IV	1, 2 y 3
Consolidación - 3	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	IDA 12 mg/m ² /día IV	1
Pacientes de riesgo intermedio o bajo CD56+ de edad inferior a 60 años		
Consolidación - 1	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	IDA 5 mg/m ² /día IV	1, 2, 3 y 4
	ARA-C 500 mg/m ² en PC IV	1, 2, 3 y 4
Consolidación - 2	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	Mitoxantrona 10 mg/m ² IV	1, 2 y 3
Consolidación - 3	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	IDA 12 mg/m ² /día IV	1
	ARA-C 500 mg/m ² en PC IV	1 y 2
Pacientes de riesgo alto o intermedio CD56+ de edad inferior a 60 años		
Consolidación - 1	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	IDA 5 mg/m ² /día IV	1, 2, 3 y 4
	ARA-C 1.000 mg/m ² en PC IV	1, 2, 3 y 4
Consolidación - 2	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	Mitoxantrona 10 mg/m ² IV	1, 2 y 3
Consolidación - 3	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 - 15
	IDA 12 mg/m ² /día IV	1
	ARA-C 500 mg/m ² en PC IV	1, 2, 3 y 4
Todos los grupos de riesgo		
Mantenimiento (durante dos años)	MP 50 mg/m ² /día VO	Diario (Continuo)
	MTX 15 mg/m ² /semana IM	Semanal (Continuo)
	Ácido trans.retinóico 45 mg/m ² /día VO	1 – 15 (Cada 3 meses)
Abreviaturas: ARA-C: Citarabina; IDA: Idarrubicina; LPA: Leucemia Promielocítica Aguda; MP: Mercaptopurina; MTX: Metotrexato; PC: Perfusión Continua.		

- **Linfoma No Hodgkin:**

R-CHOP		
Fármaco	Dosis	Día
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,5 mg/m ² IV	1
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Metilprednisolona	50 mg/m ² IV	1

R-EPOCH		
Fármaco	Dosis	Día
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	5
Doxorrubicina	10 mg/m ² /día IV PC	1-4
Vincristina	0,4 mg/m ² /día IV PC	1-4
Etoposido	50 mg/m ² /día IV PC	1-4
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Metilprednisolona	50 mg/m ² IV	1-5

R-GEMOX-D		
Fármaco	Dosis	Día
Gemcitabina	1 g/m ² IV	2
Oxaliplatino	100 mg/m ² IV	2
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Dexametasona	10 mg/m ² IV	1-3

MTX – ARA-C - HD		
Fármaco	Dosis	Día
Metotrexato	1 g/m ² IV PC	1
Citarabina	3 g/m ² 12 horas IV	2 y 3

- **Leucemia Aguda Refractaria/Recaída:**

FLAGIDA		
Fármaco	Dosis	Día
Fludarabina	30 mg/m ² IV	1 - 5
Citarabina	2 g/m ² IV	1 - 5
Idarrubicina	8 mg/m ² IV	1 - 3

- **Acondicionamiento de TPH:**

ACONDICIONAMIENTOS TPH			
Protocolo	Fármaco	Dosis	Día
FLU - MEL	Fludarabina	30 mg/m ² IV	-8 a -4
	Melfalan	70 mg/m ² IV	-3 a -2
ICT-VP16-CFM	Irradiación Corporal Total		- 7 a - 4
	Etopósido	40 g/kg IV	-5
	Ciclofosfamida	60 mg/kg IV	- 3 y - 2
ICT-CFM	Irradiación corporal total		-7 a -5
	Ciclofosfamida	60 mg/kg IV	-3 a -2
BEAM	Carmustina	300 mg/m ² IV	-6
	Citarabina	200 mg/m ² /12 horas IV	-5 a -2
	Etoposido	200 mg/m ² IV	-5 a -2
	Melfalan	140 mg/m ² IV	-1