



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

CIRCULAR
GM-CCF-0715-2026
18 de marzo de 2026

Para: Hospitales Nacionales, Hospitales Periféricos y Hospital Nacional De Niños

De: Comité Central de Farmacoterapia

Dra. Paola Vásquez Barquero
Secretaria Técnica

Lineamiento terapéutico con blinatumomab en Leucemia Linfocítica aguda refractaria en pediatría

Para lo procedente, la Secretaría Técnica le comunica lo siguiente:

En el Comité Central de Farmacoterapia, en la sesión 2026-05 celebrada el 04 de febrero de 2026. **Se avala** el Lineamiento terapéutico con blinatumomab en Leucemia Linfocítica aguda refractaria en la población adulta y pediátrica. Por lo que se comunica lo siguiente: Restricciones para el uso de blinatumomab en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) linaje B CD19+ refractaria a la triple terapia de primera línea, optimizando el uso de recursos y brindando el tratamiento más actualizado.

7. Criterios de Elegibilidad

Edad: De 1 mes a menos de 15 años.

Diagnóstico: Leucemia Linfocítica aguda refractaria (LLA) linaje B CD19+ con refractariedad/recaída (EMR positiva $\geq 0.1\%$) a primera línea de tratamiento institucional.

Para efectos de este lineamiento, se establecen las siguientes definiciones clínicas, basadas en el Protocolo Costa Rica LLA 1-16 del Hospital Nacional de Niños:

- **Recaída:** Se define como la reaparición de la enfermedad luego de haber alcanzado una remisión completa durante o después del tratamiento con un protocolo de quimioterapia bien establecido. Esta puede presentarse en cualquier fase del tratamiento o después de su finalización.
- **Refractariedad:** Corresponde a los casos de LLA de nuevo diagnóstico o paciente en recaída que no alcanzan remisión completa tras la fase de inducción con los cuatro medicamentos indicados (dexametasona, vincristina, L-asparaginasa y metotrexato intratecal) y posterior consolidación con metotrexato a altas dosis intravenoso más terapia intratecal.

Protocolos utilizados previamente: Todos los pacientes considerados bajo estas definiciones han sido tratados según el **Protocolo Costa Rica LLA 1-16**, el cual adapta el esquema AALL1131 y AALL0932 del Children's Oncology Group, e incluye fases



secuenciales de inducción, consolidación, interims, intensificación tardía y mantenimiento, con estratificación de riesgo según edad, citogenética, enfermedad mínima residual (EMR) y respuesta morfológica.

8. Esquema de Tratamiento:

Terapia de Rescate/Puente: Ciclo 1 con blinatumomab desde día 1 a 7 (5 mcg/m²/día) y día 8 a 28 (15 mcg/m²/día). Dosis máxima de 9 mcg/día y 28 mcg/día respectivamente.

Evaluación de respuesta: se toma un descanso durante 14 días y se inicia Ciclo 2 con blinatumomab desde día 1 a 28 (15 mcg/m²/día) con dosis máxima de 28 mcg/día

**Los pacientes que no vayan a trasplante de células madre hematopoyéticas, deberán recibir hasta 3 ciclos más de consolidación con blinatumomab

9. Formas de administración:

Para evitar la administración accidental de un bolo de blinatumomab, no se debe lavar el lumen de perfusión del fármaco. Los lavados de la vía son inevitables al cambiar la aguja del Port a cath o PICC, durante la sedación de procedimientos, o al final del ciclo de tratamiento de 28 días; en estos casos, se debe minimizar el volumen del bolo acercándose lo más posible al paciente. Además, los procedimientos que requieren acceso al lumen para la infusión de blinatumomab deben agruparse para reducir la necesidad de lavados. Finalmente, la solución de blinatumomab debe usarse con un equipo de infusión que tenga un filtro de 0,2 micrómetros de baja absorción de proteínas.

10. Manejo de la infusión:

La infusión continua de blinatumomab es crucial para mantener una concentración sérica estable, dada su corta vida media de 2 horas, logrando estabilidad en un día que se mantiene a lo largo del tratamiento. Las interrupciones de esta infusión deben evitarse y, si son inevitables, minimizarse en duración por cuestiones técnicas o logísticas. Interrupciones mayores a 4 horas requieren reinicio de la infusión bajo hospitalización y observación de al menos 12 horas para detectar efectos adversos. Si las interrupciones acumuladas superan las 24 horas en el ciclo de 28 días, el tiempo perdido puede compensarse según criterio médico.

11. Plan de Tratamiento:

El paciente deberá ser hospitalizado para monitoreo durante su infusión.

Terapia de rescate/puente (pacientes sin remisión morfológica o con remisión morfológica, pero con EMR positiva) Ciclo 1:

- El momento de inicio lo definirá el equipo tratante, según la estabilidad clínica del paciente.
- Paciente sin remisión morfológica no requiere de recuperación hematológica para iniciar el ciclo.
- Paciente con remisión morfológica, pero con EMR positiva requiere de $\geq 500/\mu\text{L}$ neutrófilos y $\geq 50.000/\mu\text{L}$ plaquetas para inicio del ciclo.
- Pacientes con remisión morfológica, pero con EMR positiva se puede evaluar inicio desde día 1 iniciar con 15 mcg/m²/día, sin necesidad de escalonar. Sera evaluado por equipo médico tratante.
- El paciente deberá ser hospitalizado para monitoreo durante los 28 días de infusión



Hospitalización: Monitoreo durante la infusión de 28 días.

Uso de Antipiréticos: Primeras 48 horas de cada ciclo.

Premedicación con Dexametasona: Día 1 y 8 5mg/m²/dosis (máximo 20 mg/dosis), administrar 30 a 60 minutos previo al inicio de la infusión de Blinatumomab; y cuando se reinicie la infusión después de 4 horas o más de estar suspendida.

Administración de blinatumomab IV: Infusión Continua: 28 días, con cambio de bolsa cada 24 a 96 horas. Ciclo 1: Días 1 a 7: 5 microgramos/m²/día, Días 8 a 28: 15 microgramos/m²/día. Dosis máxima Días 1 a 7: 9 microgramos/día Días 8 a 28: 28 microgramos/día

Tratamiento Intratecal: Metotrexato y Triple Terapia Intratecal según edad (Día 15,29)

Metotrexato	
Edad (años)	Dosis
1-1.99	8 mg
2-2.99	10 mg
3-8.99	12 mg
> 9	15 mg

Triple terapia intratecal	
Edad (años)	Dosis
1-1.99	MTX 8 mg + HC 8 mg + Ara C 16 mg
2-2.99	MTX 10 mg + HC 10 mg + Ara C 20 mg
3-8.99	MTX 12 mg+ HC 12 mg + Ara C 24 mg
> 9	MTX 15 mg + HC 15 mg + Ara C 30 mg

Día 29: si neutrófilos ≥ 500 /uL y plaquetas ≥ 50.000 /uL realizar AMO + EMR, no atrasarlo más allá del día 36. Si no se alcanza la remisión morfológica continua con ciclo 2 sin descanso.

Manejo de Interrupciones: Minimizar tiempo de interrupción y monitoreo de efectos adversos si supera las 4 horas.

Blinatumomab (tanto para terapia de rescate o puente) Ciclo 2:

- El Ciclo 2 inicia entre el día 36- 43 del Ciclo 1
- Iniciar segundo ciclo cuando conteo de neutrófilos estén $\geq 500/\mu\text{L}$ y plaquetas $\geq 50,000/\mu\text{L}$.
- Si paciente no se encuentra en remisión morfológica podrá ingresar al ciclo 2 sin cumplir criterios hematológicos
- El paciente deberá ser hospitalizado para monitoreo durante los 28 días de la infusión.

Premedicación con dexametasona: 1.5 mg/m²/dosis (máximo 20 mg/dosis), administrar 30 a 60 minutos previo al inicio de la infusión de blinatumomab; y cuando se reinicie la infusión después de 4 horas o más de estar suspendida.



Administración de blinatumumab IV: Infusión Continua: 28 días, con cambio de bolsa cada 24 a 96 horas. Infusión continua por 28 días Ciclo 2: 15 microgramos/m²/día, Dosis máxima 28 microgramos/día.

Tratamiento Intratecal: Metotrexato y Triple Terapia Intratecal según edad (Día 15,29)

Metotrexato	
Edad (años)	Dosis
1-1.99	8 mg
2-2.99	10 mg
3-8.99	312 mg
> 9	15 mg

Triple terapia intratecal	
Edad (años)	Dosis
1-1.99	MTX 8 mg + HC 8 mg + Ara C 16 mg
2-2.99	MTX 10 mg + HC 10 mg + Ara C 20 mg
3-8.99	MTX 12 mg+ HC 12 mg + Ara C 24 mg
> 9	MTX 15 mg + HC 15 mg + Ara C 30 mg

Día 29: si neutrófilos > 500 /uL y plaquetas > 50.000/uL realizar AMO + EMR, no atrasarlo más allá del día 36.

Manejo de Interrupciones: Minimizar tiempo de interrupción y monitoreo de efectos adversos si supera las 4 horas.

12. Modificación de Dosis y Manejo de Efectos Adversos

Los eventos adversos serios más frecuentes que se presentan en los pacientes tratados con blinatumomab son el Síndrome de Liberación Sistémica de Citoquinas (SLC) y desórdenes del Sistema Nervioso Central (SNC). Ambas categorías de eventos son más propensas a ocurrir durante la primera semana de tratamiento con Blinatumomab, así mismo; ambas son usualmente reversibles y pueden ser manejados con medidas de soporte.

Detenga el tratamiento con Blinatumomab si el paciente presenta convulsión, Síndrome de Liberación de Citoquinas de grado 2 o mayor, o cualquier evento adverso de grado 3 o mayor, según los criterios CTCAE versión 5.0, con la excepción de citopenias y desórdenes metabólicos que son tratables.

Descontinúe permanentemente el blinatumomab si un evento adverso no mejora a grado 1 dentro de 14 días, se presenta un evento adverso de grado 4 (como Síndrome de Liberación de Citoquinas, problemas del sistema nervioso central, psiquiátricos o tromboembólicos), o si el mismo evento adverso que requirió interrupción vuelve a ocurrir.

Reinicio de blinatumomab tras evento adverso: continuar ciclo si la pausa por evento adverso es menor a 7 días, completando 28 días, iniciar nuevo ciclo si la interrupción supera los 7 días, con dosis reducida. Para eventos neurológicos/psiquiátricos \geq grado 2 resueltos en 14 días, reiniciar con 5 mcg/m²/día sin aumentar dosis. La dosis puede subir a



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

15 mcg/m²/día después de 7 días sin eventos adversos. Comenzar ciclos futuros con 5 mcg/m²/día. Descontinuar permanentemente si el evento adverso ocurre de nuevo.

- **Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC):**

Manejo según gravedad. Uso de Tocilizumab para SLC grado ≥ 3 . Dosis:

- <30 kg: 12 mg/kg IV dosis, infusión de 1 hora
- >30 kg: 8 mg/kg IV dosis, infusión de 1 hora

Los corticoesteroides son un tratamiento de segunda línea para el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), utilizados cuando no hay mejoría con Tocilizumab

- Metilprednisolona: 1-2 mg/kg como dosis inicial y luego 1-2 mg/kg por día
- Dexametasona: 5mg/m² (máx. 20 mg dosis) cada 6 horas IV. Administrar premedicación con previo a reiniciar el ciclo.
- **Neurotoxicidad y Otros Efectos Adversos:** Evaluación y ajuste de dosis o discontinuación del tratamiento basado en la gravedad.

** Interrupción de la infusión si OCURRE convulsión o SLC Grado > 3. Transaminitis transitoria hasta >1000 u/L se puede desarrollar y generalmente regresa al basal en una semana

***Disminución de inmunoglobulinas séricas, IgG < 400 se recomienda Gammaglobulina IV, no pasar en la misma vía que esta la infusión de Blinatumomab.

Lineamiento terapéutico con blinatumomab en Leucemia Linfoide aguda refractaria en la edad adulta

Cada ciclo individual de blinatumomab, ya sea inductivo o de consolidación, consta de una infusión intravenosa continua de 28 días, seguida de un intervalo sin tratamiento de 14 días, lo que suma un total de 42 días por ciclo.

Por otro lado, cada ciclo individual de la terapia continua de blinatumomab también comprende 28 días de infusión intravenosa continua. Sin embargo, este es seguido por un intervalo más extenso sin tratamiento de 56 días, completando un total de 84 días por ciclo.

Hospitalización:

Para optimizar la seguridad del paciente y garantizar la eficacia del tratamiento con blinatumomab, se recomienda enfáticamente la hospitalización durante los primeros 9 días del primer ciclo de tratamiento y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para el inicio de todos los ciclos subsiguientes y en casos de reanudación del tratamiento (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 horas o más), se aconseja la supervisión por parte de un profesional de la salud cualificado o considerar la hospitalización.

Criterios de Elegibilidad

Edad: Mayores de 15 años y menores de 75 años.

Diagnóstico: Leucemia Linfoide aguda refractaria (LLA) linaje B CD19 + con recaída a la primera línea de tratamiento y EMR positiva $\geq 0.1\%$.

Para efectos de este lineamiento, se definen los siguientes conceptos clínicos, tomando en cuenta los esquemas terapéuticos utilizados en la práctica nacional:



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

- **Recaída:** Se considera recaída la reaparición de la enfermedad luego de haber logrado una remisión completa tras un esquema de tratamiento inicial (en este caso protocolo Stock para LLA CD 20+)

En la práctica clínica nacional, ante una primera recaída, se utiliza habitualmente el esquema FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, G-CSF e idarubicina). Si no se logra remisión con FLAG-IDA, el paciente se considera refractario.

En este caso, los pacientes deben ser considerados candidatos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas para ser elegibles a blinatumomab como terapia puente.

Premedicación con dexametasona:

Se debe administrar una dosis de 20 mg de dexametasona una hora antes de la primera dosis de blinatumomab de cada ciclo, antes de incrementar la dosis (como en el día 8 del primer ciclo), y al reiniciar la infusión después de una interrupción de 4 horas o más.

8. Tratamiento Inductivo:

- **Para pacientes ≥ 45 kg:**

a. Ciclo de Inducción 1:

Días 1-7: 9 mcg/día de blinatumumab por infusión continua IV.

Días 8-28: 28 mcg/día por infusión continua IV.

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

b. Ciclo de Inducción 2:

Días 1-28: 28 mcg/día por infusión continua IV.

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

- **Para pacientes < 45 kg:**

c. Ciclo de Inducción 1:

Días 1-7: 5 mcg/m²/día de blinatumumab (sin exceder 9 mcg/día).

Días 8-28: 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

d. Ciclo de Inducción 2:

Días 1-28: 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

Tratamiento Consolidativo:

Ciclos 3-5 (tanto para pacientes ≥ 45 kg como para < 45 kg): Continuar con el esquema de dosis adecuado según el peso del paciente por 28 días seguidos de un intervalo de tratamiento de 14 días sin medicación.

Días 1-28 < 45 kg: 15 mcg/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 1-28 ≥ 45 kg: 28 mcg/día

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

Tratamiento de Mantenimiento:



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Ciclos 6-9 (tanto para pacientes ≥ 45 kg como para < 45 kg): Continuar con el esquema de dosis adecuado según el peso del paciente por 28 días seguidos de un intervalo de tratamiento de 56 días sin medicación.

Días 1-28 < 45 kg: 15 mcg/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 1-28 ≥ 45 kg: 28 mcg/día

Días 29-84: Intervalo de tratamiento de 56 días sin blinatumumab.

Ajustes de Dosis por Toxicidad:

Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS) Grado 3:

Para pacientes ≥ 45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta la resolución y reiniciar a 9 mcg/día, aumentando a 28 mcg/día si no recurre la toxicidad.

Para pacientes < 45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta la resolución y reiniciar a 5 mcg/m²/día, aumentando a 15 mcg/m²/día si no recurre la toxicidad.

Toxicidad Neurológica Grado 3:

Para pacientes ≥ 45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta grado 1 (leve) durante al menos 3 días y reiniciar a 9 mcg/día, aumentando a 28 mcg/día si no recurre la toxicidad.

Para pacientes < 45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta grado 1 (leve) durante al menos 3 días y reiniciar a 5 mcg/m²/día, aumentando a 15 mcg/m²/día si no recurre la toxicidad.

Interrumpir blinatumumab permanentemente si ocurre más de un evento o este es grado 4. Estos escenarios de utilización deben ser evaluado y revisado periódicamente, conforme a la actualización de guías clínicas y nuevos estudios que puedan aportar evidencia adicional para optimizar el uso de alteplasa en estos contextos.

Prescripción del medicamento:

Este lineamiento está dirigido exclusivamente al servicio de Hematología para la prescripción del medicamento blinatumomab en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Su implementación tiene como objetivo garantizar el uso adecuado y específico de esta terapia en el contexto clínico correspondiente, en conformidad con las directrices institucionales y la evidencia científica disponible.

El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este lineamiento requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes, por lo que se delega el análisis y resolución a los Comités locales, mientras se hace efectiva la inclusión en la LOM.

Una vez recibida la capacitación mediante la plataforma teams.

Las consultas serán atendidas por el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica mediante correo electrónico gm_df_amt@ccss.sa.cr

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr**Anexo:****Criterios del lineamiento institucional pediátrico:**

Criterio	¿Cumple?	Justificación
Edad entre 1 mes y <15 años		
Diagnóstico de LLA B CD19+ con refractariedad		
EMR positiva $\geq 0.1\%$ posterior a primera línea		
Tratamiento con protocolo Costa Rica LLA 1-16		
No alcanzó remisión morfológica tras inducción/consolidación		
Plan terapéutico incluye TMO (opcional según evolución)		
Estabilidad clínica y buena tolerancia al tratamiento		

Criterios del lineamiento institucional adultos:

Criterio	¿Cumple?	Justificación
Edad entre 15 y <75 años		
Diagnóstico de LLA B CD19+		
EMR positiva $\geq 0.1\%$		
Fracaso a esquema FLAG-IDA (en recaída)		
Candidata a trasplante alogénico		
Buen estado general para continuar tratamiento		

Lineamiento terapéutico con blinatumomab en Leucemia Linfocítica aguda refractaria en pediatría



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Restricciones para el uso de blinatumomab en niños menores de 15 años diagnosticados con Leucemia Linfóide Aguda (LLA) linaje B CD19+ refractaria a la triple terapia de primera línea, optimizando el uso de recursos y brindando el tratamiento más actualizado.

8. Criterios de Elegibilidad

Edad: De 1 mes a menos de 15 años.

Diagnóstico: Leucemia Linfóide aguda refractaria (LLA) linaje B CD19+ con refractariedad/recaída (EMR positiva $\geq 0.1\%$) a primera línea de tratamiento institucional.

Para efectos de este lineamiento, se establecen las siguientes definiciones clínicas, basadas en el Protocolo Costa Rica LLA 1-16 del Hospital Nacional de Niños:

- **Recaída:** Se define como la reaparición de la enfermedad luego de haber alcanzado una remisión completa durante o después del tratamiento con un protocolo de quimioterapia bien establecido. Esta puede presentarse en cualquier fase del tratamiento o después de su finalización.
- **Refractariedad:** Corresponde a los casos de LLA de nuevo diagnóstico o paciente en recaída que no alcanzan remisión completa tras la fase de inducción con los cuatro medicamentos indicados (dexametasona, vincristina, L-asparaginasa y metotrexato intratecal) y posterior consolidación con metotrexato a altas dosis intravenoso más terapia intratecal.

Protocolos utilizados previamente: Todos los pacientes considerados bajo estas definiciones han sido tratados según el **Protocolo Costa Rica LLA 1-16**, el cual adapta el esquema AALL1131 y AALL0932 del Children's Oncology Group, e incluye fases secuenciales de inducción, consolidación, interims, intensificación tardía y mantenimiento, con estratificación de riesgo según edad, citogenética, enfermedad mínima residual (EMR) y respuesta morfológica.

9. Esquema de Tratamiento:

Terapia de Rescate/Puente: Ciclo 1 con blinatumomab desde día 1 a 7 (5 mcg/m²/día) y día 8 a 28 (15 mcg/m²/día). Dosis máxima de 9 mcg/día y 28 mcg/día respectivamente.

Evaluación de respuesta: se toma un descanso durante 14 días y se inicia Ciclo 2 con blinatumomab desde día 1 a 28 (15 mcg/m²/día) con dosis máxima de 28 mcg/día

**Los pacientes que no vayan a trasplante de células madre hematopoyéticas, deberán recibir hasta 3 ciclos más de consolidación con blinatumomab

10. Formas de administración:

Para evitar la administración accidental de un bolo de blinatumomab, no se debe lavar el lumen de perfusión del fármaco. Los lavados de la vía son inevitables al cambiar la aguja del Port a cath o PICC, durante la sedación de procedimientos, o al final del ciclo de tratamiento de 28 días; en estos casos, se debe minimizar el volumen del bolo acercándose lo más posible al paciente. Además, los procedimientos que requieren acceso al lumen para la infusión de blinatumomab deben agruparse para reducir la necesidad de lavados. Finalmente, la solución de blinatumomab debe usarse con un equipo de infusión que tenga un filtro de 0,2 micrómetros de baja absorción de proteínas.

11. Manejo de la infusión:



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

La infusión continua de blinatumomab es crucial para mantener una concentración sérica estable, dada su corta vida media de 2 horas, logrando estabilidad en un día que se mantiene a lo largo del tratamiento. Las interrupciones de esta infusión deben evitarse y, si son inevitables, minimizarse en duración por cuestiones técnicas o logísticas. Interrupciones mayores a 4 horas requieren reinicio de la infusión bajo hospitalización y observación de al menos 12 horas para detectar efectos adversos. Si las interrupciones acumuladas superan las 24 horas en el ciclo de 28 días, el tiempo perdido puede compensarse según criterio médico.

12. Plan de Tratamiento:

El paciente deberá ser hospitalizado para monitoreo durante su infusión.

Terapia de rescate/puente (pacientes sin remisión morfológica o con remisión morfológica, pero con EMR positiva) Ciclo 1:

- El momento de inicio lo definirá el equipo tratante, según la estabilidad clínica del paciente.
- Paciente sin remisión morfológica no requiere de recuperación hematológica para iniciar el ciclo.
- Paciente con remisión morfológica, pero con EMR positiva requiere de $\geq 500/uL$ neutrófilos y $\geq 50.000/uL$ plaquetas para inicio del ciclo.
- Pacientes con remisión morfológica, pero con EMR positiva se puede evaluar inicio desde día 1 iniciar con $15 \text{ mcg}/m^2/día$, sin necesidad de escalonar. Sera evaluado por equipo médico tratante.
- El paciente deberá ser hospitalizado para monitoreo durante los 28 días de infusión

Hospitalización: Monitoreo durante la infusión de 28 días.

Uso de Antipiréticos: Primeras 48 horas de cada ciclo.

Premedicación con Dexametasona: Día 1 y 8 $5 \text{ mg}/m^2/dosis$ (máximo $20 \text{ mg}/dosis$), administrar 30 a 60 minutos previo al inicio de la infusión de Blinatumomab; y cuando se reinicie la infusión después de 4 horas o más de estar suspendida.

Administración de blinatumomab IV: Infusión Continua: 28 días, con cambio de bolsa cada 24 a 96 horas. Ciclo 1: Días 1 a 7: $5 \text{ microgramos}/m^2/día$, Días 8 a 28: $15 \text{ microgramos}/m^2/día$. Dosis máxima Días 1 a 7: $9 \text{ microgramos}/día$ Días 8 a 28: $28 \text{ microgramos}/día$

Tratamiento Intratecal: Metotrexato y Triple Terapia Intratecal según edad (Día 15,29)

Metotrexato	
Edad (años)	Dosis
1-1.99	8 mg
2-2.99	10 mg
3-8.99	12 mg
> 9	15 mg

Triple terapia intratecal

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Edad (años)	Dosis
1-1.99	MTX 8 mg + HC 8 mg + Ara C 16 mg
2-2.99	MTX 10 mg + HC 10 mg + Ara C 20 mg
3-8.99	MTX 12 mg+ HC 12 mg + Ara C 24 mg
> 9	MTX 15 mg + HC 15 mg + Ara C 30 mg

Día 29: si neutrófilos ≥ 500 /uL y plaquetas ≥ 50.000 /uL realizar AMO + EMR, no atrasarlo más allá del día 36. Si no se alcanza la remisión morfológica continua con ciclo 2 sin descanso.

Manejo de Interrupciones: Minimizar tiempo de interrupción y monitoreo de efectos adversos si supera las 4 horas.

Blinatumomab (tanto para terapia de rescate o puente) Ciclo 2:

- El Ciclo 2 inicia entre el día 36- 43 del Ciclo 1
- Iniciar segundo ciclo cuando conteo de neutrófilos estén $\geq 500/\mu\text{L}$ y plaquetas $\geq 50,000/\mu\text{L}$.
- Si paciente no se encuentra en remisión morfológica podrá ingresar al ciclo 2 sin cumplir criterios hematológicos
- El paciente deberá ser hospitalizado para monitoreo durante los 28 días de la infusión.

Premedicación con dexametasona: 1.5 mg/m²/dosis (máximo 20 mg/dosis), administrar 30 a 60 minutos previo al inicio de la infusión de blinatumomab; y cuando se reinicie la infusión después de 4 horas o más de estar suspendida.

Administración de blinatumomab IV: Infusión Continua: 28 días, con cambio de bolsa cada 24 a 96 horas. Infusión continua por 28 días Ciclo 2: 15 microgramos/m²/día, Dosis máxima 28 microgramos/día.

Tratamiento Intratecal: Metotrexato y Triple Terapia Intratecal según edad (Día 15,29)

Metotrexato	
Edad (años)	Dosis
1-1.99	8 mg
2-2.99	10 mg
3-8.99	312 mg
> 9	15 mg

Triple terapia intratecal	
Edad (años)	Dosis
1-1.99	MTX 8 mg + HC 8 mg + Ara C 16 mg
2-2.99	MTX 10 mg + HC 10 mg + Ara C 20 mg
3-8.99	MTX 12 mg+ HC 12 mg + Ara C 24 mg
> 9	MTX 15 mg + HC 15 mg + Ara C 30 mg



Día 29: si neutrófilos > 500 /uL y plaquetas > 50.000/uL realizar AMO + EMR, no atrasarlo más allá del día 36.

Manejo de Interrupciones: Minimizar tiempo de interrupción y monitoreo de efectos adversos si supera las 4 horas.

13. Modificación de Dosis y Manejo de Efectos Adversos

Los eventos adversos serios más frecuentes que se presentan en los pacientes tratados con blinatumomab son el Síndrome de Liberación Sistémica de Citoquinas (SLC) y desórdenes del Sistema Nervioso Central (SNC). Ambas categorías de eventos son más propensas a ocurrir durante la primera semana de tratamiento con Blinatumomab, así mismo; ambas son usualmente reversibles y pueden ser manejados con medidas de soporte.

Detenga el tratamiento con Blinatumomab si el paciente presenta convulsión, Síndrome de Liberación de Citoquinas de grado 2 o mayor, o cualquier evento adverso de grado 3 o mayor, según los criterios CTCAE versión 5.0, con la excepción de citopenias y desórdenes metabólicos que son tratables.

Descontinúe permanentemente el blinatumomab si un evento adverso no mejora a grado 1 dentro de 14 días, se presenta un evento adverso de grado 4 (como Síndrome de Liberación de Citoquinas, problemas del sistema nervioso central, psiquiátricos o tromboembólicos), o si el mismo evento adverso que requirió interrupción vuelve a ocurrir.

Reinicio de blinatumomab tras evento adverso: continuar ciclo si la pausa por evento adverso es menor a 7 días, completando 28 días, iniciar nuevo ciclo si la interrupción supera los 7 días, con dosis reducida. Para eventos neurológicos/psiquiátricos \geq grado 2 resueltos en 14 días, reiniciar con 5 mcg/m²/día sin aumentar dosis. La dosis puede subir a 15 mcg/m²/día después de 7 días sin eventos adversos. Comenzar ciclos futuros con 5 mcg/m²/día. Descontinuar permanentemente si el evento adverso ocurre de nuevo.

- **Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC):**

Manejo según gravedad. Uso de Tocilizumab para SLC grado \geq 3. Dosis:

- <30 kg: 12 mg/kg IV dosis, infusión de 1 hora
- >30 kg: 8 mg/kg IV dosis, infusión de 1 hora

Los corticoesteroides son un tratamiento de segunda línea para el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), utilizados cuando no hay mejoría con Tocilizumab

- Metilprednisolona: 1-2 mg/kg como dosis inicial y luego 1-2 mg/kg por día
- Dexametasona: 5mg/m² (máx. 20 mg dosis) cada 6 horas IV. Administrar premedicación con previo a reiniciar el ciclo.
- **Neurotoxicidad y Otros Efectos Adversos:** Evaluación y ajuste de dosis o discontinuación del tratamiento basado en la gravedad.

** Interrupción de la infusión si OCURRE convulsión o SLC Grado > 3. Transaminitis transitoria hasta >1000 u/L se puede desarrollar y generalmente regresa al basal en una semana

***Disminución de inmunoglobulinas séricas, IgG < 400 se recomienda Gammaglobulina IV, no pasar en la misma vía que esta la infusión de Blinatumomab.



Lineamiento terapéutico con blinatumomab en Leucemia Linfocítica aguda refractaria en la edad adulta

Cada ciclo individual de blinatumomab, ya sea inductivo o de consolidación, consta de una infusión intravenosa continua de 28 días, seguida de un intervalo sin tratamiento de 14 días, lo que suma un total de 42 días por ciclo.

Por otro lado, cada ciclo individual de la terapia continua de blinatumomab también comprende 28 días de infusión intravenosa continua. Sin embargo, este es seguido por un intervalo más extenso sin tratamiento de 56 días, completando un total de 84 días por ciclo.

Hospitalización:

Para optimizar la seguridad del paciente y garantizar la eficacia del tratamiento con blinatumomab, se recomienda enfáticamente la hospitalización durante los primeros 9 días del primer ciclo de tratamiento y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para el inicio de todos los ciclos subsiguientes y en casos de reanudación del tratamiento (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 horas o más), se aconseja la supervisión por parte de un profesional de la salud cualificado o considerar la hospitalización.

Criterios de Elegibilidad

Edad: Mayores de 15 años y menores de 75 años.

Diagnóstico: Leucemia Linfocítica aguda refractaria (LLA) linaje B CD19+ con recaída a la primera línea de tratamiento y EMR positiva $\geq 0.1\%$.

Para efectos de este lineamiento, se definen los siguientes conceptos clínicos, tomando en cuenta los esquemas terapéuticos utilizados en la práctica nacional:

- **Recaída:** Se considera recaída la reaparición de la enfermedad luego de haber logrado una remisión completa tras un esquema de tratamiento inicial (en este caso protocolo Stock para LLA CD 20+)

En la práctica clínica nacional, ante una primera recaída, se utiliza habitualmente el esquema FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, G-CSF e idarubicina). Si no se logra remisión con FLAG-IDA, el paciente se considera refractario.

En este caso, los pacientes deben ser considerados candidatos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas para ser elegibles a blinatumomab como terapia puente.

Premedicación con dexametasona:

Se debe administrar una dosis de 20 mg de dexametasona una hora antes de la primera dosis de blinatumomab de cada ciclo, antes de incrementar la dosis (como en el día 8 del primer ciclo), y al reiniciar la infusión después de una interrupción de 4 horas o más.

9. Tratamiento Inductivo:

- **Para pacientes ≥ 45 kg:**

b. Ciclo de Inducción 1:

Días 1-7: 9 mcg/día de blinatumomab por infusión continua IV.



Días 8-28: 28 mcg/día por infusión continua IV.

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

c. Ciclo de Inducción 2:

Días 1-28: 28 mcg/día por infusión continua IV.

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

- **Para pacientes <45 kg:**

d. Ciclo de Inducción 1:

Días 1-7: 5 mcg/m²/día de blinatumumab (sin exceder 9 mcg/día).

Días 8-28: 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

e. Ciclo de Inducción 2:

Días 1-28: 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

Tratamiento Consolidativo:

Ciclos 3-5 (tanto para pacientes ≥45 kg como para <45 kg): Continuar con el esquema de dosis adecuado según el peso del paciente por 28 días seguidos de un intervalo de tratamiento de 14 días sin medicación.

Días 1-28 <45 kg: 15 mcg/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 1-28 ≥45 kg: 28 mcg/día

Días 29-42: Intervalo de tratamiento de 14 días sin blinatumumab.

Tratamiento de Mantenimiento:

Ciclos 6-9 (tanto para pacientes ≥45 kg como para <45 kg): Continuar con el esquema de dosis adecuado según el peso del paciente por 28 días seguidos de un intervalo de tratamiento de 56 días sin medicación.

Días 1-28 <45 kg: 15 mcg/día (sin exceder 28 mcg/día).

Días 1-28 ≥45 kg: 28 mcg/día

Días 29-84: Intervalo de tratamiento de 56 días sin blinatumumab.

Ajustes de Dosis por Toxicidad:

Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS) Grado 3:

Para pacientes ≥45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta la resolución y reiniciar a 9 mcg/día, aumentando a 28 mcg/día si no recurre la toxicidad.

Para pacientes <45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta la resolución y reiniciar a 5 mcg/m²/día, aumentando a 15 mcg/m²/día si no recurre la toxicidad.

Toxicidad Neurológica Grado 3:

Para pacientes ≥45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta grado 1 (leve) durante al menos 3 días y reiniciar a 9 mcg/día, aumentando a 28 mcg/día si no recurre la toxicidad.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Para pacientes <45 kg: Interrumpir blinatumumab hasta grado 1 (leve) durante al menos 3 días y reiniciar a 5 mcg/m²/día, aumentando a 15 mcg/m²/día si no recurre la toxicidad.

Interrumpir blinatumumab permanentemente si ocurre más de un evento o este es grado 4. Estos escenarios de utilización deben ser evaluado y revisado periódicamente, conforme a la actualización de guías clínicas y nuevos estudios que puedan aportar evidencia adicional para optimizar el uso de alteplasa en estos contextos.

Prescripción del medicamento:

Este lineamiento está dirigido exclusivamente al servicio de Hematología para la prescripción del medicamento blinatumomab en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Su implementación tiene como objetivo garantizar el uso adecuado y específico de esta terapia en el contexto clínico correspondiente, en conformidad con las directrices institucionales y la evidencia científica disponible.

El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este lineamiento requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario de solicitud para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acoger la normativa y procedimientos institucionales vigentes, por lo que se delega el análisis y resolución a los Comités locales, mientras se hace efectiva la inclusión en la LOM.

Una vez recibida la capacitación mediante la plataforma teams.

Las consultas serán atendidas por el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica mediante correo electrónico gm_df_amt@ccss.sa.cr

Anexo:

Criterios del lineamiento institucional pediátrico:

Criterio	¿Cumple?	Justificación
Edad entre 1 mes y <15 años		
Diagnóstico de LLA B CD19+ con refractariedad		
EMR positiva ≥0.1% posterior a primera línea		
Tratamiento con protocolo Costa Rica LLA 1-16		
No alcanzó remisión morfológica tras inducción/consolidación		
Plan terapéutico incluye TMO (opcional según evolución)		

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

Estabilidad clínica y buena tolerancia al tratamiento		
---	--	--

Criterios del lineamiento institucional adultos:

Criterio	¿Cumple?	Justificación
Edad entre 15 y <75 años		
Diagnóstico de LLA B CD19+		
EMR positiva $\geq 0.1\%$		
Fracaso a esquema FLAG-IDA (en recaída)		
Candidata a trasplante alogénico		
Buen estado general para continuar tratamiento		

OVB/WPGR

1. Archivo
2. Gerencia Medica
3. Gerencia de Logística
4. Dirección Farmacoepidemiología.